

---

# Fabry sykdom og kvinner – symptomer, organmanifestasjoner og livskvalitet

Medisinstudiet, UiO

---

Maria Therese Fanghol  
Siri Tangen Standal  
Kull H-04

Veileder :  
Emilia Kerty  
Nevrologisk avdeling  
Rikshospitalet

Oslo, 28. september 2009

# Abstract

## Background:

*Fabry disease is a rare X-linked lysosomal storage disease caused by alpha-galactosidase A deficiency. Earlier it was perceived that female involvement relating to Fabry disease was limited to that of being a symptom free “carrier” of the disease. However, recent findings indicate females can also develop clinical manifestations of Fabry. Debate regarding the range and degree of suffering with the disease continues.*

## Methods:

*This study attempts to map the distribution of signs, symptoms, and quality of life for twelve female Fabry disease patients in the Helse Sør-Øst region in Norway. The approach used here involved semiformal patient interviews, assessment of patient records, and SF-36® survey analysis.*

## Results:

*Discrepancies exist relating to patient symptoms, organ manifestations, and life quality measurements. Many of these females have suffered from symptoms for years before being diagnosed. Muscular pain (67.5%), fatigue (75%), and abdominal pain (75%) are frequent symptoms that the females in this study experienced. The most prominent organ manifestations were cornea verticillata (50%), cardiac left ventricular hypertrophy (42%) and reduced bone mineral density (60%). SF-36 analysis reveals a generally diminished quality of life compared to that of a healthy population, particularly related to bodily pain and vitality. The gap between diagnosis and treatment has taken years in some cases. Females receiving enzyme replacement treatment observe both negative and positive effects.*

## Conclusion:

*All the females in this study show signs and/or symptoms of Fabry disease. More knowledge and attention to Fabry disease among females is required to diagnose, treat, and follow up female sufferers better. In particular, more knowledge linking females and ERT with focus on general effects, side effects, and longterm effects is required.*

## Innholdsliste

Abstract.....	1
1. Innledning .....	3
1.1. Introduksjon .....	3
1.2. Epidemiologi .....	3
1.3. Patofysiologi .....	3
1.4 Arvegang og kvinner .....	4
1.5 Diagnostikk og oppfølging .....	6
1.6 Kliniske manifestasjoner .....	6
1.7 Livskvalitet .....	10
1.8 Enzyme Replacement Therapy (ERT).....	11
2. Metode .....	13
3. Resultater .....	16
3.1 Pasientdemografi.....	16
3.2 Subjektive symptomer.....	16
3.3 Organmanifestasjoner .....	21
3.4. SF-36.....	23
3.5 Kvalitativt om ERT .....	26
4. Drøfting.....	27
4.1 Demografi .....	27
4.2 Symptomer .....	28
4.3 Organmanifestasjoner .....	30
4.4 SF-36.....	34
4.5 ERT .....	37
5. Avslutning .....	39
Om oppgaven.....	39
Litteraturhenvisninger .....	40

# ***1. Innledning***

## ***1.1. Introduksjon***

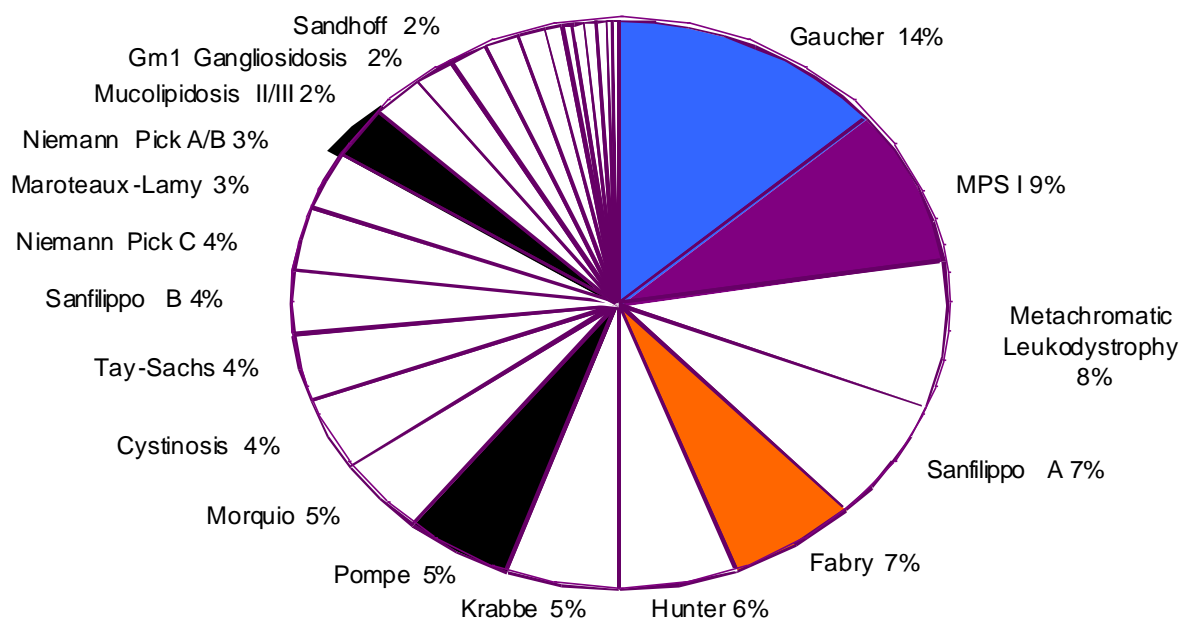
Fabry er en X-bundet arvelig sykdom som kan affisere alle organer. Det er velkjent at menn med Fabry har en stor sykdomsbyrde. Tradisjonelt har en har trodd at kvinner har vært relativt symptomfrie «bærere» av sykdommen, men i de senere år har en funnet at også kvinner har symptomer og tegn på Fabry [1, 2, 3, 4, 5]. Det pågår fortsatt en debatt om hvor mye og hvordan kvinnene lider av sykdommen. I denne oppgaven har vi valgt å ta for oss hvordan Fabry sykdom arter seg for kvinnene i vårt pasientmateriale. Vi har prøvd å kartlegge hvilke symptomer, organmanifestasjoner og livskvalitet de har. Vi gir først en presentasjon av sykdommen før vi viser og drøfter resultater fra våre undersøkelser.

## ***1.2. Epidemiologi***

Fabry sykdom er sjelden. På verdensbasis er prevalensen av Fabry estimert til å være mellom 1/117000 [6] til 1/17000 [7]. Fordi sykdommen har svært uspesifikke symptomer er den trolig underdiagnostisert [8]. I november 2008 var det registrert 72 personer med Fabry sykdom i Norge [83]. På Vestlandet er registrert en opphopning av sykdommen, dette skyldes grunnlegger-effekt der enkelte familier har flere affiserte familiemedlemmer. Disse pasientene følges opp ved Haukeland Universitetssykehus. Innenfor Helse SørØst er det 12 kvinner som følges årlig ved Oslo Universitetssykehus, avdeling Rikshospitalet.

## ***1.3. Patofysiologi***

Fabry sykdom er en lysosomal avleiringssykdom. Det finnes ca 45 ulike lysosomale avleiringssykdommer (figur 1), hver av disse er medfødte og skyldes en defekt i en lysosomal funksjon. Fabry sykdom skyldes en defekt i GLA-genet som er lokalisert på Xq22-regionen på X-kromosomet. Mutasjoner på dette genet fører til svikt av et enzym, alfa-galaktosidase A, som finnes i lysosomene i cellene i kroppen [9]. Det finnes flere hundre ulike mutasjoner som kan gi Fabry sykdom. Noen resulterer i mangel på enzymet, andre fører til lavere enzymaktivitet enn normalt [10].



Figur 1: Lysosomale avleiringssykdommer

Normalt bryter alfa-galaktosidase A ned glykosfingolipider i cellemembranen. Fravær av enzymet fører til akkumulering av glykosfingolipider og andre nedbrytningsprodukter. Et av de viktigste er globotriaosylceramid, GL-3, som er en rest av nedbrytningsproduktene etter gamle erythrocytter. Ved Fabrys sykdom akkumuleres GL-3 i cellene i ulike vev i kroppen [9]. En progressiv lagring av disse molekylene kan etterhvert føre til en cellulær dysfunksjon, som igjen kan føre til inflammasjon eller fibrose eller begge. Dette fører til dysfunksjon av ulike organer, som viser seg ved tegn og symptomer på Fabry sykdom. Organskadene skyldes trolig delvis dårlig perfusjon på grunn av avleiring i vaskulært endotel (hjerte, nyre, nervesystem og hud), muligens kombinert med avleiring i andre celletyper. Smerte og akroparestesier skyldes trolig dårlig perfusjon av de perifere nervene eller lysosomal avleiring av GL-3 i nevroner, dorsalrotsganglier og spinal cord som fører til atrofi av de små myeliniserte nervene. Det ser ut til at bare 5-10% restenzymaktivitet er nok til å hindre en klinisk signifikant akkumulering av GL-3 [11].

### 1.4 Arvegang og kvinner

Helt frem til 2001 trodde en at kvinner med Fabrymutasjon enten var asymptotiske bærere eller at de utviklet bare lette manifestasjoner på sykdommen [12]. Det vil si at en har trodd at bare menn får symptomer og at arvegangen er X-bunden recessiv. Det betyr at alle døtre vil arve genet dersom deres far har det. En mor med genet fører den videre til halvparten av sine barn, uavhengig av kjønn. Senere har studier rapportert at også heterozygote kvinner kan utvikle uttalte symptomer og kliniske manifestasjoner på Fabry sykdom [1,4,9,13,14].

I studien til Whybra et al i 2001 [13] der de så etter kliniske manifestasjoner hos 20 kvinner med heterozygot gen for Fabry, fant de at alle hadde noen symptomer eller manifestasjoner på sykdommen, men i varierende grad. Ut fra resultatene foreslo de at arvegangen bør karakteriseres som X-bunden dominant.

I MacDermot og kollegers kohort fra 2001 [4] fant de multiple og hyppige manifestasjoner hos 60 kvinner med bærerstatus for Fabry. De fant høyere frekvens enn tidligere antatt for alvorlige manifestasjoner som nevropatisk smerte, TIA/CVA og hjertefunksjon. De rapporterte også hyppigere subjektiv hypohidrose hos kvinner enn tidligere antatt.

Deegan et al's store studie av data fra Fabry Outcome Survey (FOS) i 2006 [1] konfirmerte funnene til MacDermot og Whybra. Majoriteten av kvinner som er heterozygote for sykdomsgivende mutasjoner i alfa-galactosidase A-genet rapporterte kliniske manifestasjoner på Fabry sykdom. I deres studie var alvorlige manifestasjoner vanlige: 77% rapporterte nevrologisk affeksjon, 59% hjerteaffeksjon, 40% nyreaffeksjon. Deres resultater viste omtrent samme prevalens av sykdomsmanifestasjoner som MacDermot et al. Alvorlighetsgraden på sykdommen korrelerte ikke med alfa-galactosidase aktivitet i plasma- eller leukocytter. De fant at symptomdebut hos kvinner ikke var så tidlig som typisk hos menn, men at de fleste symptomer og tegn hos kvinner utviklet seg i løpet av 30.-40. leveår og det var også en betydelig variasjon blant kvinnene. De fant også at det var en betydelig forsinking mellom symptomdebut og diagnosetidspunkt. Deegan foreslo ut fra den høye prevalensen av symptomer og funn hos kvinner at arvegangen ikke lenger bør sees som resessiv og at termen «bærer» bør unngås. De mener «bærer»-uttrykket kan gi feil inntrykk til pasient og slektninger om at kvinner er asymptomatiske eller bare mildt affiserte av Fabry.

Fabry sykdom kan altså både hos kvinner og menn vise et vidt spekter av symptomer og tegn. Noe av årsaken til dette er at det finnes mange ulike mutasjoner som gir sykdommen, og dermed varierende enzymaktivitet. Men det sees også en betydelig variasjon innenfor familier, både når det gjelder symptomdebut, progresjonsrate og organmanifestasjon [15].

En mulig forklaring for den store variasjonen i symptom-og tegn hos kvinnene kan være en forskjøvet X-kromosom inaktivering [16]. Tidlig i embryoutviklingen inaktiveres ett av X-kromosomene i hver av de somatiske cellene. Dette kan resultere i en «flekke» og et variabelt

uttrykk for det syke genet. Symptomatiske heterozygote kvinner har noen ganger forskjøvet X-inaktivering, men ikke alltid. For kvinner har trolig X-inaktiveringen betydning, men det er usannsynlig at dette alene forklarer den kliniske variasjonen [17,18].

### ***1.5 Diagnostikk og oppfølging***

Hos menn stilles diagnosen ved hjelp av måling av alfa galaktosidase A aktivitet i perifere leukocytter, eller i plasma dersom leukocyttanalyse er utilgjengelig. Alternativt kan en gjøre alfa galaktosidase A gensekvensering og identifisering av sykdomsgivende mutasjon eller testing for alle familiære mutasjoner. Kvinner diagnostiseres ved hjelp av alfa galaktosidase A gensekvensering og identifisering av sykdomsgivende mutasjon eller testing for en kjent familiær mutasjon [8].

Eng et al skrev i 2006 [56] retningslinjer for hvordan pasienter med Fabry bør følges opp av helsevesenet. De foreslår blant annet at etter diagnosen er fastslått bør fenotypen vurderes klinisk. Biopsier av affiserte organ (nyre eller hjerte) kan være nødvendig for å dokumentere nivå av GL-3-avleiring og for å ekskludere annen etiologi før en starter behandling. De mener at asymptomatiske kvinner kan komme til kontroll årlig, men at de med symptomer bør følges hver 6. måned, det vil si som menn.

### ***1.6 Kliniske manifestasjoner***

Hos pasientene i Fabry Registry var den gjennomsnittlige alder for første symptom hos kvinner 13 år og 9 år hos menn. Hos både menn og kvinner var gjennomsnittsalderen ved diagnose høyere enn alderen ved symptomdebut. Menn ble diagnostisert ved gjennomsnittsalder 24 år og kvinner fikk diagnosen ved gjennomsnittsalder 31 år. Gjennomsnittlig tid mellom debut av første symptom og diagnosetidspunkt var 11,0 år for menn og 11,4 år hos kvinner [9].

### **Cerebrovaskulær -og cerebral affeksjon**

Slag og TIA (transient ischemic attack) sees oftere hos pasienter med Fabry enn i normalbefolkningen. I Wilcox et al's studie fra 2008 [9] hadde 4,8 % av menn og 4,2% av kvinner med Fabry cerebrovaskulær sykdom. Andre studier har vist at frekvensen av slag hos menn mellom 25 og 44 år kan være 12 ganger høyere enn i normalpopulasjonen, og kvinner over 18 år kan ha nesten 10 ganger høyere prevalens av slag [3, 14]. Mehta et al sine resultater fra 2004 [3] tydet på at cerebrovaskulære hendelse kan være hyppigere hos kvinner enn hos menn. De fant at 27% av kvinnene og 12% av menn hadde hatt slag, TIA eller «forlenget reversibelt ischemisk nevrologisk utfall». En kohort med 10 kvinner med Fabry sykdom og cerebrovaskulære manifestasjoner viste at

gjennomsnittsalderen for debut på dette var 40,3 år. Tegn og symptomer de hadde var hukommelsestap, svimmelhet, ataksi, hemiparese, bevissthetstap og hemisensoriske symptomer [19]. En annen studie fant en prevalens på TIA og hjerneslag på 21,5% hos kvinner med Fabry. Gjennomsnittsalderen for å få hjerneslag var 41,7 år og for TIA 52 år, noe som de mente indikerer at majoriteten av kvinnene hadde en tidlig debut og at patologien kan skyldes Fabry sykdom [4].

Ved MR undersøkelse kan en finne lesjoner som affiserer hvit materie, grå materie og den posteriore sirkulasjonen. Dette ser ut til å øke med alder og sees hos nesten alle pasienter med Fabry i midten av 50-årene [20, 21, 22].

## **Hjerteaffeksjon**

Pasienter med Fabry sykdom har hyppig symptomer fra hjertet, som angina, dyspnoe og palpitasjoner. De opptrer som regel sent i sykdomsforløpet og ses like ofte hos kvinner som hos menn [8]. Wilcox et al fant i 2008 [9] kardiovaskulær affeksjon hos 10 % av kvinnene og 12,8% av mennene. Gjennomsnittlig debut av hjertesymptomene var hos kvinnene 33,4 år og 21,6 hos mennene. Hjerteaffeksjon kan være klaffesykdom, venstre ventrikkel hypertrofi, høyre ventrikkel hypertrofi, ischemi, EKG-avvik og arrytmier [12]. Den initiale hjerteaffeksjonen er kardiomyopati og diastolisk dysfunksjon [87]. Arrytmier er den vanligste livstruende hjertemanifestasjonen og den tidligste manifestasjonen på unormal rytme er bradykardi [23,24]. Død på grunn av hjertesykdom er hyppigere hos kvinner enn hos menn [25].

## **Nyreaffeksjon**

I løpet av 20 og 30-årene kan pasienter med Fabry utvikle tegn på nyreaffeksjon så som hyperfiltrasjon, mikroalbuminuri, proteinuri eller isostenuri (nedsatt evne til å konsentrere urin). Nyresykdom oppdages hyppigst ved unormale laboratorieprøver fordi symptomer ofte kommer sent i forløpet. I studien til Wilcox et al fra 2008 [9] hadde 17,3% av menn og 10,6 % av kvinner nyreaffeksjon. I Ortiz studie fra 2008 [81] hadde 28% av mennene og 13% av kvinnene kronisk nyresykdom med GFR under 60. Proteinuri sees hyppigere hos menn enn hos kvinner og en tror dette er et dårlig prognostisk tegn. De fleste menn får etterhvert kronisk nyresykdom og nyresvikt dersom de ikke får behandling, dette kommer ofte i 50-års alderen [8]. Terminal nyresvikt er vanligere hos menn enn kvinner med Fabry. Studier har vist at ERT senker farten på utvikling av nyreskade eller hindrer videre utvikling [26-31].



## **Nevrologi**

Mange pasienter med Fabry rapporterer om smerte i hender og føtter, også kalt akroparestesier. Dette er en av de tidligste og hyppigste manifestasjonene ved Fabry sykdom både for menn og kvinner. I Wilcox et al's undersøkelse fra 2008 [9] rapporterte 48,3% av kvinnene og 63,3% av mennene nevrologisk smerte. Hos kvinner debuterte smertene da de var 14,2 +/- 11,8 år gamle sammenlignet 10,4 +/- 7,8 år hos mennene. Nevrologisk smerte skyldes en dysfunksjon av selve smertepersepsjonsapparatet og smerten beskrives typisk som brennende, stikkende eller pulserende av karakter [32]. Smertekriser av denne typen starter typisk i hender og føtter og kan spre seg proksimalt i ekstremiteten. De kan trigges av miljøfaktorer som varme, stress, andre sykdommer, fatigue og trening. Antallet smertekriser ser ut til å minke med alderen. Noen pasienter rapporterer en kronisk smerte av samme karakter og noen kan ha begge deler. Fravær av funn ved smertene, som erytem, varme eller ømhet, er en medvirkende faktor til vanskene med å diagnostisere sykdommen. Ved behov for smertelindring har mange hatt god effekt av nevroleptika [8]. Det har blitt hevdet at smerter kan være en av de mest hemmende komplikasjonene ved Fabry, særlig i de to første tiårene av livet [33, 34]. Ulike nevrologiske manifestasjoner sees hyppig hos pasienter med Fabry, og de nevrologiske symptomene ser ut til å øke med alderen [20]. Det ble i en undersøkelse fra 2007 funnet at 79% av kvinnene med Fabry hadde nedsatt vibrasjonssans i underekstremitetene [14].

Nedsatt svetteevne er et symptom ved autonom dysfunksjon og tette svettekjertler. Dette er vanlig hos menn med Fabry, og mer enn 50% av menn og 25% av kvinner har som barn fått påvist nedsatt svetting eller varmeintoleranse. I en undersøkelse fra 2001 rapporterte 32,8% av kvinnene hypohidrose, som var mer enn forventet. Hypohidrose fører til varmeintoleranse og nedsatt evne til å trene, og begge ser ut til å forverres med alderen [4, 35]. Mangelfull svetteevne kan også føre til uforklarlige feberanfall [7].

De senere år er hyperhidrose beskrevet som et symptom ved Fabry sykdom. Det har lavere prevalens enn hypohidrose og sees hyppigere hos kvinner enn hos menn. Det kan forverres ved stress, feber og temperaturendringer, og affiserer typisk håndflater og fotsåler [8]. Symptomet er hyppigst forekommende i barne- og ungdomsalder [36].

## **Dermatologi**

Et annet navn på Fabry sykdom er angiokeratoma corporis diffusum universale. Universale

angiokeratomer er ikke patognomonisk for Fabry sykdom, men sees også ved andre lysosomale avleiringssykdommer [37]. Angiokeratomer er rødrosa papulomakuløse hudlesjoner. De kan finnes over hele kroppen, men sees hyppigst i badebukseområdet. 17,7% av menn og 17,8% av kvinner hadde angiokeratomer i Wilcox et al's undersøkelse fra 2008 [9], men da hadde de ikke data fra grundig dermatologisk undersøkelse for alle pasientene. MacDermot et al fant i sin studie av kvinner en prevalens av angiokeratomer på 35% [4]. Andre dermatologiske manifestasjoner ved Fabry sykdom kan være teleangiektasier og ødemer i føtter og ankler [38].

## Oftalmologi

Det har blitt rapportert corneale, conjunktivale, retinale og lenticulare forandringer i øyet. Hos de fleste pasienter med Fabry sees cornea verticillata, som karakteriseres av en eller flere linjer som stråler fra et punkt nært sentrum av cornea. Det er sjelden at dette gir synsaffeksjon, men er den mest signifikante oftalmologiske markøren for å diagnostisere Fabry sykdom [39]. Andre hyppige manifestasjoner inkluderer uklarheter i bakre deler av linsen og retinale og vaskulære karforandringer. Turtouse kar er ikke nyttig i diagnostikken av Fabry, men er en potensiell markør for å følge sykdomsutviklingen [40]. Den mest alvorlige, men sjeldne manifestasjonen, er okklusjon av ett eller flere retinale kar som kan føre til retinalt infarkt og permanent synstap [41].



## Otologi

Otologiske manifestasjoner består av hørselstap og milde vestibulære affeksjoner. Flere studier har funnet en høy insidens av plutselig hørselstap og progresjon av hørselstap hos både menn og

kvinner [42,43]. Betydelig hørselstap har blitt rapportert hos 16-34% hos menn [79]. MacDermot beskrev i 2001 [4] at 25% av kvinnene han studerte hadde tinnitus, i form av ubehagelige anfall som varte i sekunder til minutter og var assosiert med svimmelhet.

## **Gastrointestinal affeksjon**

Plager fra mage og tarm er det nest mest rapporterte symptomet hos pasienter med Fabry i barndommen og det ser ut til å fortsette i voksenlivet. Symptomene rapporteres fra begge kjønn og kan være kvalme, oppkast, magesmerter og diaré [44,45,46]. GI-plagene er generelt ikke livstruende, men kan ha stor innvirkning på pasientenes liv [8]. En undersøkelse utført i 2001 viste at 58,3 % av kvinnene rapporterte å ha GI-symptomer som inkluderte diare, magesmerter eller obstipasjon og oppkast [4]. Noen rapporter har vist at symptomene bedres når pasienten bruker ERT [47].

## **Muskel og skjelett**

I en studie av 23 mannlige pasienter med Fabry med gjennomsnittsalder 31 år ble det funnet nedsatt benmineraltetthet svarende til osteopeni eller osteoporose i den lumbale ryggsøylen og i femur hos 88% [48]. MacDermot fant i 2001 [4] at 7% av kvinnene i hans studie hadde smerter i muskler og ledd som førte til redusert mobilitet og dårligere evne til å utføre arbeid.

## **Fatigue og nedsatt aktivitetsnivå**

Fatigue ble rapportert hos 66 % av 60 kvinner i en undersøkelse utført i 2001. Dette var det hyppigste symptomet rapportert av kvinnene og det virket inn på kvinnenenes familie- og sosiale liv [4]. I undersøkelsen til Wang i 2007 [14] rapporterte 58,5% av kvinnene fatigue og 82,5% treningsintoleranse. De skriver at dette sammen med anhidrose og temperaturintoleranse førte til at mange av kvinnene i deres undersøkelse levde et mindre aktivt liv. Mehta et al i 2004 [3] gjorde en studie på 165 kvinner, der 28% rapporterte fatigue.

## **Hodesmerter**

Whybra fant i sin undersøkelse i 2001 [13] at 17 av 20 kvinner hadde symptomer på hodepine, svimmelhet og tinnitus. I en artikkel om cerebrovaskulære komplikasjoner ved Fabry sykdom skriver de at hodepine er et relativt sjelden rapportert symptom, hos ca 20% av pasientene [49].

## ***1.7 Livskvalitet***

De alvorlige manifestasjonene ved Fabry sykdom kan virke inn på pasientens fysiske og psykiske

velvære, sosial fungering, deres evne til å utføre aktiviteter i dagliglivet, på arbeidsplassen og skolen og deltagelse i sport -og fritidsaktiviteter. Dette kan føre til nedsatt livskvalitet sammenlignet med den generelle populasjonen [4, 50, 51, 52].

Wang et al i 2007 [14] brukte SF-36, et standardisert spørreskjema om helserelatert livskvalitet, for å kartlegge livskvaliteten til kvinnene med Fabry i deres undersøkelse. De fant at livskvaliteten hos kvinnene generelt var redusert, særlig på grunn av fatigue, treningsintoleranse og dårlig selvvardert helse (SF-36 domener vitalitet, fysisk funksjon og generell helse). Deres resultater viste at kvinnene med Fabry hadde en dårligere physical component score (PCS) enn voksne med astma og bedre enn pasienter med dialyseavhengig terminal nyresvikt, SLE eller rheumatoid artritt. Mental component score (MCS) resultatene var hos kvinnene dårligere sammenlignet med kohorter der de undersøkte livskvalitet hos disse 4 kroniske tilstandene. Resultatene til Wang var sammenfallende med en undersøkelse med 202 heterozygote kvinner i 2006, som sammenlignet kvinner med Fabry sykdom med en frisk kontrollpopulasjon og pasienter med annen kronisk sykdom [53]. Deres resultat var at alle 8 domener i helserelatert livskvalitet var signifikant lavere for kvinner med Fabry sykdom sammenlignet med frisk kontrollpopulasjon. Livskvalitetsprofilene til pasientene med Fabry sykdom lignet livskvalitetsprofilene til kvinner med multipel sklerose og rheumatoid artritt.

Livskvalitet målt med SF-36 hos pasienter med Fabry av Wilcox et al i 2008 [9] viste at livskvaliteten ble påvirket senere hos kvinner enn hos menn, men at begge kjønn viste en signifikant nedsatt livskvalitet fra 30-årsalderen.

Gold et al i 2002 [33] gjorde en studie av menn med Fabry sykdom som viste at SF-36 resultatene deres var mye lavere i alle domener sammenlignet med den mannlige normalbefolkningen i USA. Sammenlignet med SF-36 resultatene fra pasienter med Gaucher Disease, som er en annen lysosomal avleiringssykdom, var scoren til pasientene med Fabry lavere. Andre studier har vist at menn med Fabry sykdom har SF-36-resultater som tilsvarer de funnet hos menn med AIDS [51].

### ***1.8 Enzyme Replacement Therapy (ERT)***

I 1998 startet de første studier på medikamentell behandling av Fabry sykdom i USA [54]. I 2001 startet en behandling med Enzyme Replacement Therapy (ERT) i Europa [50]. Som navnet på behandlingen indikerer, går den ut på at pasienten tilføres enzymet som er defekt eller mangler. I teorien fører dette til fjerning av unormal akkumulering av GL-3 fra målorganene og videre til klinisk bedring eller stabilisering av sykdommen [55]. Enzymet gis som intravenøs infusjon i

glukoseløsning. Det har blitt rapportert en rekke bivirkninger av ERT, blant annet rigor, feber, hodepine, hypertensjon, frysninger og smerter [56].

Det finnes to preparater tilgjengelige i Europa, alfa-galaktosidase alfa med salgsnavn Repragal og alfa-galaktosidase beta med salgsnavn Fabrazyme. Agalsidase alfa produseres fra modifiserte humane cellelinjer og agalsidase beta produseres fra ovarieceller fra kinesisk hamster. Det finnes få sammenligningsstudier på de to enzymtypene, men de som er gjennomført viser ingen betydelig forskjell i kliniske og biokjemiske markører. Det blir hevdet at forskjeller som kan bli sett mellom produktene skyldes doseanbefalinger heller enn biologisk enzymforskjell. Doseringen er normalt 0,2mg/kg hver 2. uke for Repragal og 1 mg/kg hver 2. uke for Fabrazyme. Det har ikke blitt rapportert noen studier designet for å definere det beste doseregimet [55,57,58].

Klinisk effekt av ERT har blitt vist i flere studier, men det er vanskelig å dokumentere dette hos enkeltindivider. I motsetning til tilsvarende behandling ved andre avleiringssykdommer, ser en ingen forbedring av organomegali i løpet av de første infusjonene. Skadene som er tilstede før oppstart av behandlingen er ofte irreversible [8]. Studier har generelt vist effekt når behandlingen startes tidlig, det vil si før det utvikles fibrose eller andre irreversible vevsskader. Studier med både agalsidase alfa og agalsidase beta har vist reduksjon i hjertemasse, nedsatt frekvens på smertekriser og redusert avleiringsnivå i hud og nyrer. Det sees mest sannsynlig effekt dersom ERT gis før alvorlig nyreaffeksjon ( $GFR > 55 \text{ ml/min/1.73m}^2$ ) og før lette grader av venstre ventrikkel hypertrofi oppstår [26, 27, 28, 29, 50, 59].

Noen studier har demonstrert at ERT infusjon hver 14. dag effektivt bedrer anhidrose, pulmonal gassutveksling, GI-symptomer og akroparestesier, stabiliserer nyrefunksjon og reduserer G3 akkumulasjon i plasma og vev [54, 60, 61, 62, 63, 64, 65]. Andre har vist nedsatt ventrikkelhypertrofi, sjeldnere smertekriser og clearance på lagring i hud og nyre, forbedret hørsel og sensorikk. Det ikke noe bevis for langtidseffekten av svette, hørsel og sensibilitet [47, 58, 61, 54, 66, 67, 68, 69, 70].

Houge og Skarbøvik skriver i sin artikkel fra 2005 [7] at behandlingskostnadene for ERT er identiske for de to preparatene når det blir gitt i sin anbefalt dose. Det koster 2,1-2,2 millioner kroner årlig for en pasient på ca 70 kg. Anbefalt dose av det ene preparatet er en femdel av det andre, som betyr at prisen av det ene enzymet per milliliter er en femdel av prisen på det andre (det

betyr at Replagal er 5 ganger dyrere enn Fabrazyme). Ut fra dette bør en stille spørsmålet om preparatene er likeverdig eller ikke. Det foregår forskning på dette.

Rikstrygdeverket gir kun refusjon for behandling utenfor sykehus. Dersom behandlingen gis ved en sykehuspoliklinikk, må utgiftene dekkes av sykehusets eget budsjett. Derfor er det i stort grad ønskelig å gi hjemmebehandling. Noen mener det er viktig å følge nøye opp alle pasientene som er under behandling, slik at effekten kan evalueres. I en norsk studie fra 2005 ble det skrevet at dagens regelverk er det viktigste hinder for å kunne følge pasientene på poliklinikk og bedre kunne monitorere effekt av behandlingen og annet [7].

Det foregår studier på andre behandlingsopplegg for Fabry sykdom [8].

## **2. Metode**

Studien vår er multimetodisk. Vi har laget og gjennomført semistrukturerte intervju, gjennomgått pasientjournaler og levert ut og vurdert resultat av spørreundersøkelse om livskvalitet. For gjennomføring av dette måtte vi rette en søknad til REK (Regional Etisk Komité), som har godkjent materialbruken vår. I tillegg har vi fremskaffet skriftlig tillatelse fra hver av pasientene vi har tatt for oss hva angår journalinnsyn.

For å avgrense oppgaven valgte vi å ta for oss kvinnene i Helse Sør-Øst som følges opp for sin diagnose ved Oslo Universitetssykehus avdeling Rikshospitalet (RH). Dette er for tiden 9 kvinner. Kvinnene ble kontaktet med en forespørsel om deltagelse i intervjuundersøkelsen. Totalt ble 8 kvinner med på intervju og livskvalitetsundersøkelsen. Dette ble gjennomført i forbindelse med intervjuet hos de pasientene som deltok i dette, for de andre ble skjemaet fylt ut elektronisk.

Under arbeidet med oppgaven fikk vi etter hvert tilbud om å få tilgang på journalinformasjon om alle 12 kvinner med diagnosen Fabry i Helse Sør-Øst. Ikke alt journalmaterieell var fullstendig. Der undersøkelsen ikke var nevnt med noe resultat, ble ikke pasienten inkludert. Vi har forskjellig antall personer med i intervjudel, journalgjennomgang og livsstilsundersøkelse.

Intervjuskjemaene laget vi etter en gjennomgang av artikler som tar for seg symptomer og manifestasjoner fra de ulike organer ved Fabrys sykdom [9]. Intervjuene ble gjennomført i anledning pasientens årskontroll ved RH eller ved annen anledning. Pasientene ble intervjuet separat. Dette foregikk i perioden november 2008 til juli 2009. Intervjuet artet seg som en samtale

med gjennomgang av punktene i intervju skjema med vekt på pasientens symptomhistorie. Siden de fleste av de kvinnelige pasientene først har fått diagnosen i voksen alder, har vi gjennom intervjuet fokusert spesielt på tidlige symptomer og debuttidspunkt for disse. Symptomene presentert i våre resultater er fullstendig basert på pasientens selvrapporterte symptomer. Dette er sortert og samlet i en tabell og presentert under resultatdelen. Fra kvinnene som er under ERT-behandling har vi fått en kommentar om hvordan de opplever gjennomføring og klinisk effekt.

Pasientene er til årlig kontroll for sin sykdom ved RH. Ved disse kontrollene gjennomgår pasientene en rekke undersøkelser ved de ulike spesialavdelingene. Undersøkelsene som utføres er rgt thorax, ekko cor, EKG doppler halskar, generell nevrologisk undersøkelse, EMG/nevrografi, MR angio cerebrum, øyeundersøkelse, ØNH-undersøkelse, nyrefunksjonsprøver, undersøkelse hos dermatolog og generelle blodprøver. Nyreprøvene er GFR, totalprotein, mikroalbuminuri og eventuelt biopsi. GFR måles med isotopteknikk. Signifikant proteinuri er positivt utslag på urinstix eller måling av protein i urin som overstiger 300mg/24t. Vi har fra gjennomgang av pasientenes journaler kartlagt funn fra organundersøkelser. Ut fra dette har vi laget en tabell hvor vi presenterer positive og negative funn ved de definerte undersøkelsene. Vi har definert funnene fra organundersøkelsene som organmanifestasjon eller ikke (ja eller nei). Vi baserer disse funnene på spesialistenes konklusjoner fra de ulike organundersøkelsene. Hos noen pasienter foreligger ikke resultater fra alle undersøkelsene nevnt over.

8 av kvinnene har fylt ut SF-36, som er et standardisert spørreskjema om helserelatert livskvalitet. Dette ble gjennomført i forbindelse med intervjuet. Vi brukte den norske oversettelsen av versjon 1 av SF-36, som kan lastes ned gratis fra internett [84, 86]. Skjemaet inneholder 36 spørsmål som måler pasientens subjektive estimat på livskvalitet. Det er delt inn i 8 underområder (domener): fysisk fungering, fysisk rollefunksjon, kroppslig smerte, generell helse, vitalitet, sosial fungering, emosjonell rollefunksjon og mental helse. De tre første domenene omhandler primært fysisk helse og funksjon, de neste to domenene kombinerer fysisk og mental helse og de tre siste er relatert til mentalt og emosjonelt velvære. I hvert domene gis en score mellom 0 og 100, der en høyere score indikerer bedre livskvalitet. Skjemaene ble skåret etter algoritme i John Ware's bok om gjennomføring og tolking av SF-36 resultater [71].

## Presentasjon av de ulike områdene i SF-36

Domene	Lavest mulig skår	Høyest mulig skår
Fysisk Funksjon (F.F.)	I stor grad begrenset i utføring av alle fysiske aktiviteter, inkludert bading eller påkledning, pga helse	Utfører alle typer fysiske aktiviteter, inkludert de mest spektakulære, uten begrensninger pga helse
Fysisk Rollefunksjon (F.R.)	Problem med arbeid eller andre daglige aktiviteter som et resultat av fysisk helse	Ingen problem med arbeid eller andre aktiviteter som resultat av fysisk helse
Kroppslig Smerte (K.S.)	Veldig alvorlig og ekstremt begrensende smerte	Ingen smerte eller begrensninger pga smerte
Generell Helse (G.H.)	Oppfatter sin egen helse som dårlig og tror det er sannsynlig at den blir verre	Evaluerer personlig helse som utmerket
Vitalitet (V.T.)	Føler seg trett og utslitt hele tiden	Føler seg full av energi hele tiden
Sosial Fungering (S.F.)	Ekstrem og hyppig innvirkning av normale sosiale aktiviteter pga fysiske eller emosjonelle problem	Utfører normale sosiale aktiviteter uten innvirkning av fysiske eller emosjonelle problemer
Emosjonell Helse (E.H.)	Problemer med arbeid eller andre daglige aktiviteter pga emosjonelle problemer	Ingen problemer med arbeid eller daglige aktiviteter pga emosjonelle problemer
Mental Helse (M.H.)	Følelse av nervøsitet og depresjon hele tiden	Følelse av fredelighet og er rolig og glad hele tiden

[71]

Vi gjorde to litteratursøk, et i juni 2008 i Pub Med samt søk i Cochrane og Clinical Evidence i juli 2009. Ved vårt første søk i PubMed brukte vi søkeord "Fabry Female". Vi brukte human, engelsk, dansk, svensk og norsk som avgrensning. Resultatet av dette søket ble totalt 915 artikler.

Vårt andre søk i PubMed resulterte i totalt 49 artikler. Her brukte vi "Fabry woman" som søkeord med de samme avgrensningene som i det første søket. Videre søkte vi Cochrane, her gjorde vi også flere søk med de ulike søkeordene "Fabry female", "Fabry and female" og til slutt "Fabry". Dette resulterte i henholdsvis en protokoll, en artikkel og til slutt en protokoll og en artikkel. Vårt siste søk ble gjort i Clinical Evidence hvor vi brukte søkeordet "Fabry" som ikke ga noen treff. Vi fordypet oss i et utvalg av disse artiklene.



## 3. Resultater

### 3.1 Pasientdemografi

DEMOGRAFI	SNITT
gjennomsnittsalder	45 (SD 22,7)
medianalder	43,5
diagnosealder	43
FAMILIEMEDLEMMER MED PÅVIST FABRY	
ja	92%
nei	8%
SAMMENHENG MELLOM SYMPTOMSTART OG DIAGNOSETIDSPUNKT	
symptom før diagnose	70%
diagnose før symptom	30%

Tabell 1: Oversikt over 12 kvinner med Fabry sykdom i Helse SørØst ( kun tall for 10 kvinner for sammenheng mellom symptomstart og diagnosetidspunkt). SD: standardavvik.

Tabell 1 er en oversikt over alle 12 kvinnene med Fabry sykdom som er knyttet til Rikshospitalet. Oversikt over organmanifestasjonene til disse kvinnene finnes i tabell 3. 8 av disse kvinnene har vi intervjuet om symptomer. Resultatene fra dette finnes i tabell 2.

### 3.2 Subjektive symptomer

	JA	NEI	TOTALT	ANDEL
CEREBROVASKULÆRT				
slag og TIA	0	8	8	0%
KARDIOVASKULÆRT				
brystsmerter	2	6	8	25%
palpitasjoner	3	5	8	37,5%
syncope	1	7	8	12,5%
dyspne	1	7	8	12,5%
NEVROGENE				

parestesier i ekstremiteter	4	4	8	50%
akroparesier	3	5	8	37,5%
epilepsilignende anfall	2	6	8	25%
kramper	1	7	8	12,5%
nedsatt svetting (hypohidrose)	3	5	8	37,5%
varmeintoleranse	4	4	8	50%
økt svetting (hyperhidrose)	4	4	8	50%
<i>HUD</i>				
Raynauds fenomen	3	5	8	37,5%
andre hudplager	2	6	8	25%
<i>SYN</i>				
nedsatt syn	3	5	8	37,5%
synsforstyrrelser	1	7	8	12,5%
<i>ØNH</i>				
nedsatt hørsel	0	8	8	0%
tinnitus	3	5	8	37,5%
svimmelhet	5	3	8	62,5%
<i>GI</i>				
smerter	6	2	8	75%
diare	2	6	8	25%
brekninger	2	6	8	25%
kvalme	1	7	8	12,5%
<i>MUSKEL/SKJELETT</i>				
beinbrudd	4	4	8	50%
stivhet/smerte i ledd og muskler	5	3	8	62,5%
<i>TRETTHET/FATIGUE/AKTIVITET</i>				
økt tretthet	6	2	8	75%
nedsatt aktivitetsnivå	3	5	8	37,5%
<i>ANNET</i>				
hodesmerter	6	2	8	75%
feberepisoder	3	5	8	37,5%

Tabell 2: Oversikt over symptomene til kvinnene som var med i intervjuundersøkelsen.

## **Cerebrovaskulært**

Ingen av de 8 kvinnene vi intervjuet rapporterte at de har hatt symptomer på hjerneslag eller TIA.

## **Kardiovaskulært**

Det hyppigst rapporterte symptomet fra hjertet var palpitasjoner, angitt av 3 av 8 (37,5%) kvinner. Et mindretall av kvinnene hadde hatt uforklarlige synkoper, brystmerter eller dyspnoe. En kvinne fortalte at hun i 20-årene ved 2 anledninger hadde sterke smerter i brystet, den ene gangen med utstråling til hals og arm. Hun oppsøkte legevakten men det ble ikke gjort noen funn. Hun har opplevd dette flere ganger i ettertid.

## **Nevrologi**

3 av 8 (37,5%) av kvinnene har opplevd akroparestesier. En av kvinnene forteller at hun har periodevis episoder med en brennende følelse i hender og føtter. Disse varer mellom noen minutter til opptil en time. Huden kjennes og ser normal ut og det lindrer å ta på noe kaldt. Hos henne var dette symptomet årsaken til at diagnosen ble stilt. En annen kvinne sier hun har hatt flere «smerteanfall», med brennende følelse i armer, ben og bryst. De har variert i styrkegrad fra behov for innleggelse på sykehus til lindring ved inntak av paracetamol. Hun synes anfallene kommer lettere etter anstrengelse, eller dersom hun har hatt det hektisk psykisk eller fysisk, men de kan også oppstå tilfeldig. De kommer ikke hver dag, men periodevis. En tredje kvinne har smerter i hender og føtter av brennende karakter under feberepisoder, som varer til feberen har gått over. Når hun trener veldig hardt kan hun også ha slike smerter, men de gir seg etter en kald dusj. Hun kan av og til føle en slags tranghet i bena, som om hun har på seg en trang strømpebukse. Dette kan være noe plagsomt. Ingen av kvinnene i vårt materiale brukte opioider som smertelindring, men noen bruker paracetamol eller NSAIDS.

4 av 8 kvinner (50%) oppgir å ha hatt parestesier i ekstremitetene. En kvinne forteller at hun har en «sovende» fornemmelse i hender og føtter som kommer i bolker. Dette kan gjøre at hun har problemer med å holde hendene lenge i samme stilling. I bena kommer ubehaget mer når hun er fysisk sliten og det blir bedre om hun holder de i ro. Hun presiserer at det ikke er en brennende smertefølelse. En annen kvinne forteller at hun har en del prikking i hendene, «som om de dovner bort», og er i tillegg plaget med at hun blir svært kald på hender og føtter. En kvinne beskriver at hun noen ganger får en tranghetsfølelse i bena som kan være plagsom.

Varmeintoleranse ble rapportert av 4 av 8 kvinner (50%). Noen beskriver et ubehag ved opphold i

varme, andre får for eksempel varmeutslett. 3 av 8 kvinner (37,5%) syns de svetter mer enn andre (hyperhidrose). Det samme antallet syns de svetter mindre enn andre (hypohidrose). En av disse oppgir at hun syns svetteevnen bedret seg etter hun begynte med ERT. En annen syns hun svettet mye da hun var yngre, men at hun nå nesten ikke svetter i det hele tatt. Ved fysisk aktivitet blir hun veldig varm i hodet og ikke ellers i kroppen.

2 av 8 (25%) av kvinnene har hatt epilepsilignende anfall av ukjent årsak.

## **Hud**

3 av 8 (37,5%) kvinner oppga å ha Reynaud's fenomen-lignende plager. De opplever at fingrene deres blir kalde og hvite ved tilfeldige anledninger. 2 av pasientene har diagnostisert psoriasis.

## **Oftalmologi**

3 av 8 (37,5%) av kvinnene rapporterer å ha nedsatt syn. En kvinne har gjennomgått betennelse i N. Opticus og er nesten blind på det ene øyet etter dette. En annen fikk før hun var 20 år gammel smerter rundt høyre øye mot nesa og samtidig sterke hodesmerter, og forbigående synsfeltsutfall på høyre øye. Dette varte i ca 14 dager før synsfeltsutfallet ble konstant. I ettertid ble det diagnostisert som en anterior ischemisk opticusnevropati.

## **Otologi**

Ingen av kvinnene vi intervjuet syns selv de hadde nedsatt hørsel. 5 av de hadde blitt undersøkt med audiometri ved Rikshospitalet og en fant ingen tegn til øreaffeksjon. 3 av 8 (37,5%) kvinner har tinnitus periodevis eller konstant. En pasient sier øresusen oppstod omtrent samtidig med at hun begynte med ERT. En kvinne savner at det kan være helt stille, mens en annen ikke syns det plager henne så mye. 5 av 8 (62,5%) kvinner fortalte at de opplevde episoder med svimmelhet. Svimmelheten er av ulik karakter, hyppighet og varighet. En pasient var innlagt på sykehus på grunn av hyperakutt svimmelhet. Den var av gyrtorisk type og helt stillingsuavhengig. Konsentrasjon og visuell fiksasjon bare økte svimmelheten. Tre-fire uker før svimmelheten debuterte hadde hun en trykkfornemmelse i det ene øret som forsvant da svimmelheten kom. Hun ble utredet, men de fant ingen sikker diagnose eller patologi. Noen av kvinnene mener svimmelheten deres skyldes at de har lavt blodtrykk.

## **GI**

I våre intervjuer rapporterte 6 av 8 (75%) av kvinnene å ha magesmerter. Flere forteller at disse er av krampende karakter. Diare, kvalme og brekninger har en lavere forekomst, men kvinnene det

gjelder fortalte at dette kan være svært plagsomt. Symptomene er av ulik grad, hyppighet og karakter og har forekommet i ulike deler av livet. En kvinne sier hun har hatt mye løs mage hele voksenlivet. For 1-2 år siden var hun innlagt på sykehus 2 ganger på grunn av akutte magesmerter. Smertene var udefinerbare, men kom takvis. De mistenkte gallesten eller nyresten, men fant ikke tegn til dette. Etter dette har hun hatt magesmertene et par ganger i året, de kommer som lyn fra klar himmel. En av kvinnene har diagnostisert endometriose, hos en annen har de sett betennelsesforandringer ved coloskopi.

### **Muskel/skjelett/ledd**

Smerter i muskler eller ledd blir rapportert fra 5 av 8 av kvinnene (62,5%) vi intervjuet. En kvinne forteller om palpasjonsømheter i muskulatur, 2 har mest nakke- og skuldersmerter. Noen er også plaget med stivhet i hendene. En kvinne fikk en revmatismediagnose da hun var yngre, da hun hadde vondt i ledd og «reagerte på vær». Hun prøvde behandling en stund, men dette ga ingen effekt. Den samme kvinnen får kramper av minutters varighet i den ene leggen sin flere ganger i uken. En kvinne hadde i oppveksten uklare smertesymptomer lokalisert til kjeve, hodet, skuldre og armer som kunne stå på i uker til måneder, men de hadde ikke et typisk Fabry-preg. Hun ble ved en anledning innlagt på sykehus på grunn av uttalte smerter i høyre kjeveledd.

### **Tretthet/Fatigue**

6 av 8 (75%) kvinner opplever at de blir raskere trette og har behov for mer søvn enn andre. En forteller at hun kan sovne i stolen på formiddagen etter en natt med normal søvn. Det har blitt verre med årene, og tilrettelegging på jobben hjelper ikke. En annen forteller at hun kan sove store deler av døgnet. Hun har gått til legen sin gjentatte ganger fordi hun har vært sliten og har følt seg dårlig, men har følt at legen ikke trodde på henne. Hun har nå skiftet til en fastlege som følger henne opp bra.

### **Nedsatt aktivitetsnivå**

3 av 8 (37,5%) av pasientene oppgir å ha et nedsatt aktivitetsnivå som skyldes andre årsaker enn tretthet. 2 av kvinnene har redusert bruk av hender og føtter på grunn av smerter og ubehag der. En kvinne sier at nedsatt aktivitetsnivå og tretthet er det som plager henne mest med å ha Fabry sykdom. En annen sier at hun tar seg ut på jobben hver dag og går rett til sofaen om ettermiddagen. Hun har hun ikke overskudd til trening og husker at hun ble sett på som lat da hun var barn.

## Annet

3 av 8 (37,5%) av kvinnene har hatt uforklarte eller spesielt langvarige feberepisoder. Én kvinne var innlagt på sykehus på grunn av feber av ukjent årsak 3 ganger med flere års mellomrom. Dette var før hun fikk diagnosen Fabry sykdom. En annen har spesielt langvarig og høy feber når hun blir syk. I tillegg til feber får hun da smerter i hender og føtter av brennende karakter, som varer til feberen har gått over.

Alle kvinnene bortsett fra 2 (75%) forteller at de har vært plaget med hodepine. Hodepinen er av ulik karakter, varighet, hyppighet og debut. 2 kvinner har hatt migreneaktige smerter i ungdommen som har blitt borte med årene.

### 3.3 Organmanifestasjoner

	JA	NEI	TOTALT	ANDEL
<i>CEREBROVASKULÆRE/ CEREBRALE</i>				
funn ved MR caput	3	6	9	33 %
<i>KARDIOVASKULÆRE</i>				
venstre ventrikkel hypertrofi	5	7	12	42 %
ledningsforstyrrelse	4	8	12	33 %
ischemi/infarkt	1	11	12	8 %
klaffefunksjon	3	9	12	25 %
hypertensjon	0	10	10	0 %
<i>NEVROLOGI</i>				
klinisk undersøkelse	5	5	10	50 %
EMG/nevrografi (tykkfiber)	2	4	6	33 %
<i>NYRE</i>				
GFR < 60	2	8	10	20 %
proteinuri	3	8	11	27 %
<i>HUD</i>				
angiokeratom	0	0	12	0%
andre hudmanifestasjoner	6	6	12	50%
<i>ØYE</i>				

cornea verticillata	5	5	10	50 %
<i>SKJELETT</i>				
benmineralinnhold nedsatt	6	4	10	60 %

Tabell 3: Oversikt over organmanifestasjoner hos alle kvinnene som var med i studien.

### **Cerebrovasculære/Cerebrale**

Totalt hadde 3 av 9 (33%) kvinner funn ved MR caput. To av pasientene har tegn til gjennomgått ischemisk infarkt. Hos begge disse pasientene var forandringene lokalisert til deler av basalgangliene (thalamus og linsekjerne). Pasientene er 59 og 74 år gamle. Den ene pasienten hadde moderat sentral og kortikal atrofi og hadde lette nevrologiske utfallssymptomer i venstre underekstremitet og noe livlige reflekser ved nevrologisk undersøkelse. Den andre pasienten med funn på MR caput hadde ingen sekveler annet en funn av plantar inversjon på venstre side. Alle kvinnene med forandringer på MR caput får ERT behandling.

### **Kardiovaskulære**

Det hyppigst forekommende kardiale funnet i vårt studie var venstre ventrikelhypertrofi (VVH), som ble påvist hos 5 av 12 (42%) pasienter. Det nest hyppigste funnet var arrytmier som ble påvist hos 4 av 12 (33%) av pasientene. To pasienter hadde høyre grenblokk og to pasienter hadde arrytmier. EKG hos to av de yngste pasientene viser SVES. Det ble også påvist feil ved klaffeapparatet hos 3 av 12 (25%) av pasientene.

En av pasientene utmerket seg med spesielt omfattende kardial affeksjon. Pasienten har VVH, arrytmier og manifest ischemisk hjertesykdom med ischemitegn i EKG samt gjennomgått hjerteinfarkt. Pasienten har også hatt en episode med hjertestans. Denne kvinnen er en av de eldste og har i tillegg flere andre alvorlige organmanifestasjoner

Hypertensjon ble ikke påvist hos noen av pasientene.

### **Nyrer**

8 av 12 kvinner (67%) hadde nyreaffeksjon. GFR under 60 ble funnet hos 2 av 10 (20%) kvinner. Dette var lave GFR verdier og ble funnet blant de eldre pasientene. Det ble påvist proteinuri hos 3 av 11 (27%) av pasientene. Dette var både yngre og eldre pasienter. En kvinne hadde kreatininverdi over referanseverdi i serum. Hos 4 av pasientene har nyrebiopsi vist forandringer forenlig med

Fabry sykdom. Dette er representanter fra både de eldste og yngste kvinnene i vårt pasientmateriale. To av disse hadde normale nyreprøver.

Alle pasientene i vårt studie med VHH (5 av 12) har i tillegg klare forandringer ved nyrebiopsi forenlig med Fabrys sykdom.

### **Nevrologi**

Hos 5 av 10 (50 %) pasienter var det funn ved klinisk nevrologisk undersøkelse. Rapporterte funn var dysdiadokokinesi i venstre overekstremitet, hyperalgesi for stikk perifert for malleolene bilateralt, hyperalgesi for stikk på forføttene og lett nedsatt temperatursans distalt på 2.-4. finger på høyre hånd.

EMG nevrografi har ikke blitt utført hos alle pasientene. Det var funn ved EMG/nevrografi hos 2 av 6 (33%) av kvinnene. Hos en av pasientene ble det funnet nedsatt ledningshastighet i høyre peroneus uten at pasienten har hatt symptomer. Den andre pasienten hadde canalis carpi syndrom.

### **Hud**

Ingen av kvinnene hadde angiokeratomer. Det hyppigste funnet var teleangiektasier påvist hos 3 av 12 (25%) av kvinnene. Andre funn var psoriasis hos 2 av kvinnene, hevelse under foten og angiom.

### **Øye**

Det ble påvist cornea verticillata i alle aldersgrupper, totalt hos 5 av 10 (50 %) kvinner. En 20 år gammel kvinne er blind på et øye på grunn av anterior ischemisk opticusnevropati. En annen av kvinnene har hatt opticusnevritt.

### **Skjelett**

Det ble funnet nedsatt benmineralinnhold hos 6 av 10 (60 %) av kvinnene. Dette er utelukkende de eldste kvinnene i studien.

## **3.4. SF-36**

Vi fikk resultater fra 8 kvinner til SF-36 undersøkelsen. Hver enkelt kvinnes score og gjennomsnittsscoren i hvert domene viser vi i tabell 4. Fire av disse kvinnene får behandling med ERT, mens fire ikke får behandling men følges årlig ved Rikshospitalet. Tabell 5 viser SF-resultatene til gruppene som får ERT og de som ikke får ERT og resultatene sammenlignes i figur 2.



Vi viser i tabell 6 og figur 3 scoren til den yngste og den eldste pasienten som svarte på undersøkelsen.

## TOTALT

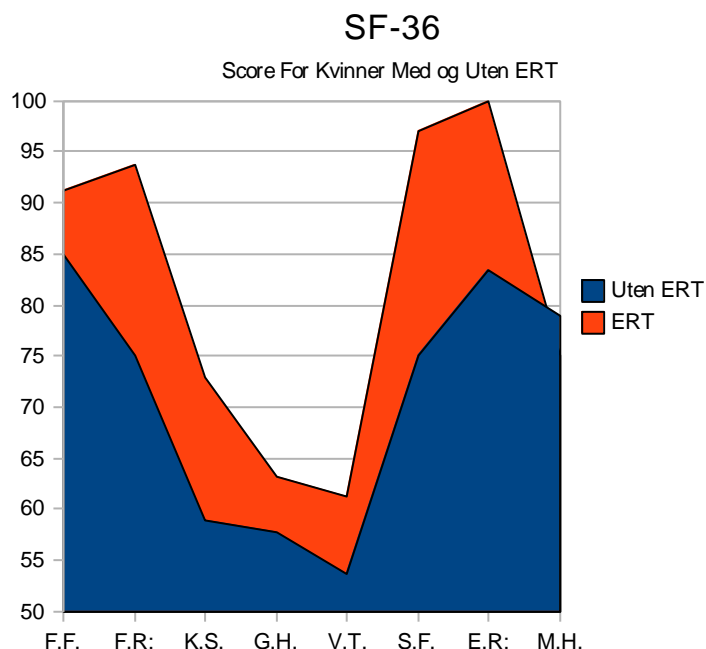
	F.F.	F.R.	K.S.	G.H.	V.T.	S.F.	E.R.	M.H.
1	75	100	51	52	45	100	100	60
2	80	50	62	80	55	75	67	88
3	100	100	100	87	70	100	100	60
4	80	100	70	57	60	100	100	76
5	85	100	62	47	30	50	67	64
6	95	75	41	72	70	88	100	88
7	95	100	100	42	60	100	100	92
8	95	50	42	47	70	75	100	88
<b>Snitt</b>	<b>88,13</b>	<b>84,38</b>	<b>66</b>	<b>60,5</b>	<b>57,5</b>	<b>86</b>	<b>91,75</b>	<b>77</b>

Tabell 4: Oversikt over SF-score til 8 kvinner med Fabry sykdom. F.F.: fysisk funksjon, F.R.: fysisk rollefunksjon, K.S.: kroppslig smerte, G.H.: generell helse, V.T.: vitalitet, S.F.: sosial funksjon, E.R.: emosjonell rollefunksjon, M.H.: mental helse.

I våre resultater hadde kvinnene scorer mellom 84 og 92 poeng, for fysisk funksjon, fysisk rollefunksjon, sosial fungering og emosjonell rollefunksjon. Kvinnene scorer lavest under domenet vitalitet, med 57,5 poeng. De scorer også lavere på kroppslig smerte og generell helse med henholdsvis 66 og 60,5 poeng.

	F.F.	F.R.	K.S.	G.H.	V.T.	S.F.	E.R.	M.H.
<b>Får ERT</b>	<b>91,25</b>	<b>93,75</b>	<b>73</b>	<b>63,25</b>	<b>61,25</b>	<b>97</b>	<b>100</b>	<b>75</b>
<b>Ikke ERT</b>	<b>85</b>	<b>75</b>	<b>59</b>	<b>57,75</b>	<b>53,75</b>	<b>75</b>	<b>83,5</b>	<b>79</b>

Tabell 5: Gjennomsnittsscore for kvinnene med Fabry som får ERT og de som ikke får ERT. F.F.: fysisk funksjon, F.R.: fysisk rollefunksjon, K.S.: kroppslig smerte, G.H.: generell helse, V.T.: vitalitet, S.F.: sosial funksjon, E.R.: emosjonell rollefunksjon, M.H.: mental helse.

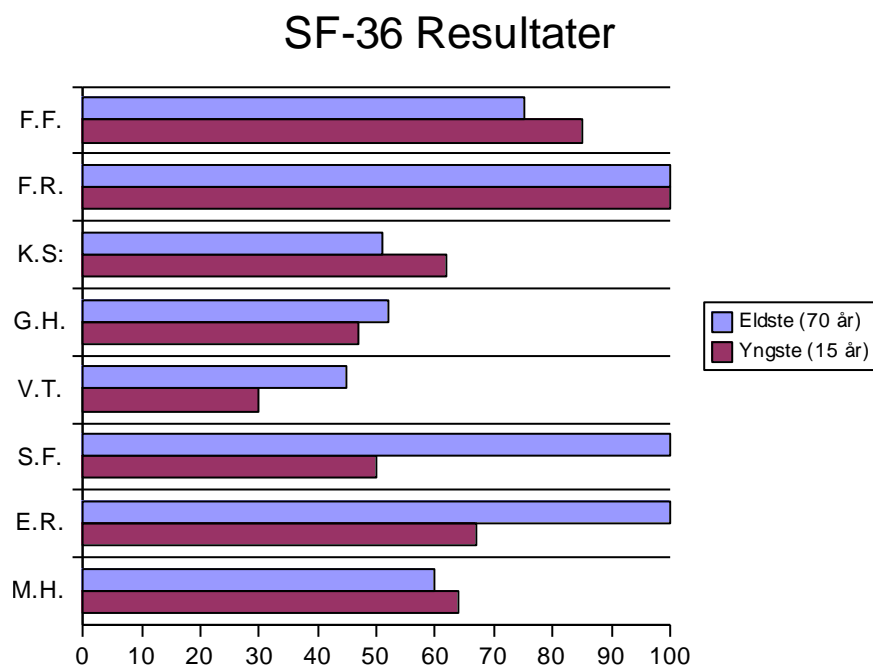


Figur 2: Viser SF-36 score til kvinnene med og uten ERT behandling. F.F.: fysisk funksjon, F.R.: fysisk rollefunksjon, K.S.: kroppslig smerte, G.H.: generell helse, V.T.: vitalitet, S.F.: sosial funksjon, E.R.: emosjonell rollefunksjon, M.H.: mental helse.

Kvinnene som får ERT scorer mellom 5,5 og 22 poeng høyere enn de som ikke får ERT. Dette gjelder alle domener bortsett fra mental helse, der de som ikke får ERT scorer 4 poeng høyere (figur 2). Kvinnene som får ERT behandling er i gjennomsnitt 54,25 år, de som ikke får ERT er i gjennomsnitt 30,5 år.

	F.F.	F.R.	K.S.	G.H.	V.T.	S.F.	E.R.	M.H.
<b>15 år</b>	<b>85</b>	<b>100</b>	<b>62</b>	<b>47</b>	<b>30</b>	<b>50</b>	<b>67</b>	<b>64</b>
<b>70 år</b>	<b>75</b>	<b>100</b>	<b>51</b>	<b>52</b>	<b>45</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>60</b>

Tabell 6: SF-score til den eldste og yngste kvinnen som deltok i SF-36 undersøkelsen. F.F.: fysisk funksjon, F.R.: fysisk rollefunksjon, K.S.: kroppslig smerte, G.H.: generell helse, V.T.: vitalitet, S.F.: sosial funksjon, E.R.: emosjonell rollefunksjon, M.H.: mental helse.



Figur 3: Viser score for den eldste og yngste deltakeren i SF-36 undersøkelsen. F.F.: fysisk funksjon, F.R.: fysisk rollefunksjon, K.S.: kroppslig smerte, G.H.: generell helse, V.T.: vitalitet, S.F.: sosial funksjon, E.R.: emosjonell rollefunksjon, M.H.: mental helse.

Den eldste kvinnen i vår undersøkelse scoret høyere enn den yngste for generell helse, vitalitet, sosial fungering og emosjonell rollefunksjon. Den yngste kvinnen scoret høyere for fysisk funksjon og kroppslig smerte. De hadde samme score for fysisk rollefunksjon (figur 3).

### 3.5 Kvalitativt om ERT

3 av de 8 kvinnene vi snakket med fikk allerede ERT behandling da vi snakket med de og en fjerde kvinne skulle starte sin første behandling rett etter intervjuet. 6 av de totalt 12 kvinnene som følges ved RH får nå ERT. I intervjuene spurte vi hvilke erfaringer kvinnene hadde med ERT. Fokus var på hvor lenge de har fått behandling, hvor lang tid det tok fra de fikk diagnosen til behandlingen ble startet og hvilken effekt de opplevde av behandlingen. Det følgende var noe av det de fortalte.

En av kvinnene har fått ERT i 3 år. Det tok 1,5 år fra hun fikk diagnosen til oppstart av behandlingen, som hun synes var lang ventetid. Årsaken til at hun får behandling er organmanifestasjoner på Fabry sykdom i hjerte, nyrer og hjerne. Hun oppgir at hun ikke har merket noen effekt når det gjelder symptomer, men hun hadde heller ingen symptomer hun tilla Fabry før behandlingen. Hun er svært skeptisk til behandlingen da hun tenker det trolig er flere bivirkninger ved den, men hun føler seg frisk og synes hun tåler den bra. Det måtte purres mange ganger før hun fikk innvilga refusjon for behandlingen fra NAV.

En annen kvinne fikk første behandling 2 år etter hun fikk diagnosen. Hun hadde bare hatt én behandling da vi snakket med henne, men synes hun allerede da merket forskjell ved å ha mindre smerter i armer og ben. Hun bekymrer seg likevel mye i forhold til behandlingen og praktiske forhold rundt det, og nå synes hun det er det største problemet med sykdommen.

Kvinnen som venter på sin første infusjon da vi snakket med henne sa at hun er optimistisk, spent og føler seg beæret. Hun håper hun skal klare å administrere behandlingen selv etter hvert.

En 70 år gammel kvinne fortalte at hun må søke hvert år for å få innvilga behandling og lurer på om dette har å gjøre med alderen hennes. Hun synes ERT har effekt og vil gjerne fortsette med den.

## **4. Drøfting**

Fabry sykdom er en sjelden sykdom, derfor er det ikke lett å få et stort pasientmateriale til en undersøkelse som vi har gjort. I alle deler av studien fører et lavt antall kvinner til at det ikke er lett å komme med slutninger hverken om klinisk eller statistisk signifikans. Dette er gjennomgående, og vi gjentar derfor ikke dette under hvert poeng i drøftingen.

Kvinnene i vår undersøkelse er mellom 15 og 70 år gamle. Å sammenligne kvinner i ulike aldersgrupper kan gi et villedende resultat i forhold til hvordan sykdommen arter seg. Unge med lite affeksjon og eldre med alvorlig affeksjon kombinert kan gi et falskt inntrykk av forekomst av symptomer, manifestasjoner og livskvalitet for gruppen i sin helhet. I tillegg er det stor individuell variasjon i sykdomsbildet. Våre resultater gir et stillbilde av en liten gruppe kvinners presenterte symptomer, organmanifestasjoner og livskvalitet.

### **4.1 Demografi**

Gjennomsnittlig alder ved diagnose er 43 i vårt pasientmateriale. Dette er et noe misvisende tall og er ikke representativt for alder ved diagnose i denne studien. Noen av pasientene har fått diagnosen allerede ved fødsel eller i ung alder fordi nære slektninger har vært bærere eller syke. Noen av disse har kun hatt svært uspesifikke og milde symptomer som uten diagnosen neppe hadde ført til mistanke om en sykdomstilstand. De eldste av pasientene har fått diagnosen ved høy alder og noen av disse pasientene har hatt til dels karakteristiske og uttalte symptomer.

Vi hadde et ønske om å kartlegge alder ved debut av første symptom hos de 8 pasientene vi intervjuet. Dette viste seg å bli svært vanskelig da mange av pasientene bare kunne angi dette med stor usikkerhet. Noe av grunnen til dette er nok at de ikke har vært bevisst sine symptomer siden de ikke hadde noen diagnose. Tallmaterialet ble derfor for unøyaktig til at det var riktig å lage en oversikt over dette.

## **4.2 Symptomer**

Mange av symptomene vi spurte etter er svært uspesifikke og diffuse og kan skyldes utallige andre sykdommer enn Fabry. At vi spurte om kvinnene «noen gang» hadde hatt de ulike symptomene, kan også gi et utslag på resultatene. Det er ikke lett å huske alle plager en har hatt opp gjennom livet (recall bias). Vi kom ikke i kontakt med alle kvinnene tilknyttet Rikshospitalet og har derfor ikke fått et fullstendig bilde av symptomene til alle kvinner med Fabry innenfor Helse Sør-Øst. Dette kan også virke inn på resultatene (seleksjonsbias).

Ingen av pasientene vi intervjuet hadde opplevd symptomer på slag eller TIA. I noen studier har menn og kvinner med Fabry hatt en høyere prevalens av cerebrovaskulære hendelser enn gjennomsnittsbefolkningen [9], og i andre undersøkelser har resultatene tydet på at kvinner har hyppigere prevalens enn menn (27% mot 12%) [3]. Av de vi intervjuet hadde alle bortsett fra 1 kvinne blitt undersøkt med MR caput. Ingen av de yngste kvinnene hadde funn ved denne undersøkelsen. Hos en 59 år gammel kvinne som ble undersøkt fantes uspesifikke iskemiske forandringer frontotemporalt bilateralt og et lite lakunært infarkt eller rest av en blødning svarende til høyre linsekjerne, men ved undersøkelse hadde hun ikke klinisk korrelat til de forandringene.

3 av 8 (37,5%) kvinner fortalte at de hadde hatt episoder med palpitasjoner. Disse 3 kvinnene er over 59 år gamle og har også påvist venstre ventrikelhypertrofi. En har påvist SVES på EKG, en annen har bifascikulær blokk. En av disse pasientene oppgir i intervjuet at hun alltid har hatt lav pulsfrekvens, og den har blitt målt til 50- og 56/minutt ved Rikshospitalet. I Wilcox et al's studie [9] fant de at 7,1% av kvinnene og 11,3% av mennene rapporterte å ha hatt arrytmier. Arrytmier er den vanligste livstruende hjertemanifestasjonen ved Fabry sykdom og den tidligste manifestasjonen på unormal rytme er bradykardi [23, 24].

3 av 8 (37,5%) kvinner i våre intervjuer hadde akroparestesier, som er det mest karakteristiske symptomet ved Fabry sykdom med brennende smerter i ekstremitetene. Som nevnt tidligere har prevalensen av dette vært høy hos kvinner med Fabry i andre undersøkelser, for eksempel 43,3% i

en stor undersøkelse av 1077 kvinner [9]. Våre resultater samsvarer godt med dette. Halvparten av kvinnene forteller at de har parestesier og ubehag i hender og føtter. Dette er et fremtredende funn hos våre intervjuobjekter, men det er beskrevet lite om dette i litteraturen.

I livskvalitetsundersøkelsen scorede de 3 kvinnene med akroparestesier 41, 62 og 100 poeng under domenet kroppslig smerte og henholdsvis 47, 72 og 47 poeng under domenet generell helse. Dette kan tolkes som at smerten i varierende grad har innvirkning på kvinnenenes livskvalitet. En av kvinnene fikk diagnosen Fabry sykdom etter å ha presentert de brennende smertene til legen, mens en annen var innlagt på sykehus med sterke smerter ved flere anledninger før diagnosen ble stilt. Dette peker i retning av at det er et behov for større kunnskap om Fabry sykdom blant helsepersonell, og trolig et særlig behov for mer kunnskap om kvinner og Fabry. Dette kan gi flere kvinner med Fabry sykdom en diagnose og dermed et tilbud om oppfølging og behandling. Siden det nå finnes en behandling, kan dette trolig spare et ukjent antall kvinner for udiagnostiserte sterke smerter og sykehusinnleggelser.

3 av 8 (37,5%) av kvinnene i vår studie rapporterte hypohidrose og like mange hadde hyperhidrose. I tidligere studier har en funnet hypohidrose hos 50% av menn med Fabry [4, 35]. I tidligere forskning har hypohidrose totalt hatt en høyere prevalens enn hyperhidrose, men en har funnet hyperhidrose hyppigere hos kvinner enn hos menn [8]. 3 av de 8 kvinnene vi intervjuet hadde hatt unormale feberepisoder (37,5%). 2 av disse 3 kvinnene hadde hypohidrose, den tredje synes heller hun svettet mer enn andre. I tidligere studier har uforklarlige eller spesielt langvarige feberepisoder blitt nevnt i forbindelse med pasienter som har nedsatt evne til svetting og varmeintoleranse [7].

Ingen i våre intervjuer opplevde at de har nedsatt hørsel og 5 av disse har påvist normal hørsel ved audiometri. I andre studier har pasienter med Fabry hatt en høyere prevalens av nedsatt hørsel enn normalbefolkningen [4]. 3 av 8 (37,5%) kvinner vi intervjuet hadde tinnitus og 5 av 8 (62,5%) var plaget med svimmelhet. MacDermot et al beskrev i 2001 at 25% av kvinnene hadde anfall med tinnitus og svimmelhet [4]. Ingen av kvinnene i vårt materiale hadde svimmelhet og tinnitus samtidig. I normalbefolkningen er prevalensen av tinnitus rundt 15-20% [79], det vil si at vi har en noe høyere prevalens av dette i vårt materiale.

Hodepine var et av de hyppigst rapporterte symptomene i intervjuene (6 av 8 kvinner, 75%). Dette er også hyppig forekommende i den friske befolkningen. Det er lite beskrevet i litteraturen om

hodepine og Fabry sykdom.

Av kvinnene vi intervjuet hadde 75% vært plaget med magesmerter. I tidligere studier har en funnet GI-symptomer hos mellom 18,3% [9] og 58,3% [4]. Kvinnene vi snakket med hadde en høyere forekomst enn dette og noen fortalte at det hadde betydelig innvirkning på livskvaliteten. GI-symptomer, spesielt magesmerter, er svært uspesifikke og kan skyldes svært mange andre tilstander. At flere av kvinnene anga at smertene har en krampende karakter og at de kommer i episoder, kan peke i retning av at de skyldes Fabry sykdom. Wang et al fant en prevalens på 39% av krampende magesmerter hos kvinner med Fabry [14]. 2 av kvinnene vi intervjuet hadde blitt utredet for sine plager. Hos den ene fant de uspesifikke betennelsesforandringer og den andre kvinnen har endometriose. Siden en såpass stor andel av kvinnene har hatt betydelige plager med magen, kan en kan stille spørsmål om flere av kvinnene burde vært videre utredet for dette.

Det har blitt beskrevet i litteraturen at smerteproblematikk i muskler, ledd og skjelett hos pasienter med Fabry kan føre til feildiagnoser som polyartritt eller polyarteritis nodosa [13]. En av kvinnene i vår undersøkelse fikk en rheumatisme-diagnose i ung voksen alder, men hadde ikke effekt av medikamentene hun fikk. Kanskje kan symptomer på Fabry sykdom den gangen ha blitt forvekslet med symptomer på rheumatisme? Samtidig er det alltid mulig å ha flere diagnoser på en gang, og en koeksistens mellom Fabry sykdom og autoimmune diagnoser som SLE, RA og IgA nefropati har blitt beskrevet i litteraturen tidligere [72].

Av kvinnene vi intervjuet rapporterte 6 av 8 (75%) at de synes de var trette enn andre. I litteraturen har det blitt beskrevet en prevalens på mellom 28% og 66% av dette [4, 9]. Nedsatt aktivitetsnivå var av de hyppigst rapporterte symptomene i intervjuene våre og gjennom intervjuene har vi fått inntrykk av at dette preger hverdagen til noen av kvinnene.

### ***4.3 Organmanifestasjoner***

I vårt pasientmateriale finnes forandringer ved MR caput hos 33% av pasientene. Hos 22% er forandringene av cerebrovaskulær genese. Mehta et al sine resultater fra 2004 [3] tydet på at cerebrovaskulære hendelser kan være hyppigere hos kvinner enn hos menn. De fant at 27% av kvinnene har hatt TIA eller «forlenget reversibelt ischemisk nevrologisk utfall». Våre resultater samsvarer med dette. De ischemiske forandringene hos våre pasienter er lokalisert til deler av basalgangliene (thalamus og linsekjerne). I sine studier av Fabry pasienter i 1994 fant også Castro [82] infarkter i thalamus. Kan dette tyde på at disse områdene er spesielt sårbare med tanke på

ischemiske forandringer ved Fabry?

Slag og TIA er sett hos pasienter selv om de mottar ERT [8]. Pasientene i vårt materiale som hadde ischemiske forandringer på MR caput får alle ERT behandling. M.Low et al [20] rapporterer i sine studier at forandringer ved MR akkumulerer med alder. Kvinnene med funn på MR i vårt materiale er blant de eldste i undersøkelsen. M.Low sier også i sin artikkel at lesjoner i hjernen forenlig med små ischemiske infarkter er alminnelig hos pasienter med Fabry som er eldre enn 54 år. Hos de fleste pasientene er lesjonene stumme. Dette er tilfelle i vårt materiale da ingen av pasientene med funn på MR caput hadde symptomer eller funn ved nevrologisk undersøkelse.

50 % av pasientene hadde funn ved klinisk nevrologisk undersøkelse (5 av 10). Det hyppigste funnet var sensoriske utfallssymptomer, disse var utelukkende lokalisert til distale deler av ekstremiteter, Nevropatier er en kjent manifestasjon ved Fabrys sykdom. M. Low et al [20] rapporterer også at alle sensoriske funn i deres studie viste et klassisk perifer-nevropati mønster.

Kardiale/kardiovaskulære manifestasjoner var et fremtredende funn i vårt pasientmateriale, 59% (7 av 12). Wilcox et al rapporterer fra sine studier i 2008 [9] at cardiale manifestasjoner var det hyppigste funnet blant kvinnene i hans materiale. Deegan et al [1] rapporterer at 59% av kvinnene i hans studie hadde kardiale manifestasjoner. Funnene våre er i stor grad sammenfallende med hva andre har funnet tidligere. Blant de kardiale manifestasjonene er VVH det hyppigste funnet i vårt studie og ble funnet hos 5 av 12 pasienter (42%). Linhart (2007) finner i sine studier at 33% av kvinnene har VVH og at det er en tidlig manifestasjon [25].

Ledningsforstyrrelse ble påvist hos 33% av pasientene (4 av 12). Det er påfallende at EKG hos to av de yngre pasientene i vårt materiale viser SVES. Ut fra dette kan det tenkes at SVES er et tidlig kardialt symptom ved Fabrys sykdom. Sadic og Seino et al [23, 24] rapporterer at ventrikulære arrytmier kan ses i asymptomatiske pasienter som den første manifestasjonen av Fabrys sykdom. Dette støtter vårt funn hvor våre pasienter er både asymptomatiske og unge.

Ytterligere fire pasienter har arrytmier, to hadde høyre grenblokk og to hadde atrieflimmer. Begge disse arrytmiene er nevnt som en vanlige former for arrytmier hos pasienter med Fabry [8].

Hos en av pasientene med høyre grenblokk ble det ved ny undersøkelse etter oppstart av ERT



ikke lenger påvist arrytmier. Dette reiser spørsmål om ERT behandling ikke bare stopper progresjon av organskade, men også kan reversere allerede manifeste organskader i noen grad. Denne pasienten har også hatt atrieflimmer og ischemitegn i EKG samt hjerteinfarkt og en episode med hjertestans. Denne kvinnen er en av de eldste pasientene, som også har flere andre alvorlige organmanifestasjoner. Zarate og Hopkin [8] nevner hjerteinfarkt som en kjent kardial komplikasjon ved Fabry sykdom og at affeksjon av hjertet er en sen manifestasjon.

I vårt pasientmateriale finner vi at 67 % av kvinnene har nyreaffeksjon i form av avvikende nyreprøver eller patologiske funn ved nyrebiopsi. I studien til Wilcox fra 2008 [9] hadde 10,6 % av kvinner nyreaffeksjon. Vårt materiale viser altså en markant høyere forekomst. Dette kan skyldes en underestimering av forekomsten da det sjeldnere foretas nyrebiopsier ved andre sentra sammenlignet med hva som gjøres ved RH.

Proteinuri ble funnet hos 27 % av våre pasienter. Wang et al [14] fant i sine studier at proteinuri ble funnet hos 56% av pasientene. Wilcox et al [9] finner proteinuri hos 39% av kvinnene i sitt studie. Vi har en lavere forekomst. Hos pasientene med påvist proteinuri i vårt materiale ses ingen relasjon til alder. Wilcox et al finner det samme i sine studier [9]. Fabry-pasienter med biopsi-forandringer har sjeldnere proteinuri enn andre diagnosegrupper med nefropati (for eksempel diabetes) (88)

Avvikende GFR verdier ble funnet hos 20 % av kvinnene i vår studie. C. Whybra et al [13] fant i sin studie at over 50% av de undersøkte kvinnene hadde en reduksjon i GFR . De lave GFR verdiene hos våre pasienter ble målt hos to av de eldre pasientene på hhv 46 og 59 år. De yngste av våre pasienter viste GFR verdier fint innenfor referanseområdet. Wilcox fant i sine studier at påfallende mange unge pasienter hadde forhøyede GFR verdier [9].

Hos 4 av pasientene i vår studie har nyrebiopsi vist forandringer forenlig med Fabrys sykdom. Dette er representanter fra både de eldste og yngste i vårt pasientmateriale. Ut fra dette ser det ut til at alvorlig nyreaffeksjon ikke bare er et funn som opptrer sent i forløpet av sykdommen. Nyreaffeksjon av en alvorlig manifestasjon, kan det være et uttrykk for at sykdommen rammer enkelte hardere? To pasienter i vår undersøkelse hvor det er funn ved nyrebiopsi hadde normale nyreprøver. Er det derfor et tankekors å utelukke nyrebiopsi selv om nyreprøver er normale? Hos en av pasientene har GFR økt og stabilisert seg etter oppstart av ERT behandling.

Hos 3 av våre pasienter finner vi både VVH og funn ved nyrebiopsi. Zarate og Hopkin finner i sine studier at pasienter med renal dysfunksjon har større sannsynlighet for å ha kardial hypertrofi enn andre [8].

Vi fant det spesielt fremtredende at ingen av våre pasienter hadde angiokeratomer. Det rapporteres at angiokeratomer forekommer med en hyppighet på opp til 35% hos kvinner. Angiokeratom rapporteres også å være noen av de tidligste kliniske tegnene og er vanligvis manifest ved 5-13 års alder [56]. I andre studier har en funnet både 17% og 35% prevalens [4, 9]. Det har blitt beskrevet tilfeller med Fabry sykdom hos menn der hjerte og nyre er affisert og det ikke sees angiokeratomer, og det har blitt spurt om dette kan være resultat av spesifikke mutasjoner og enzymnivået til disse pasientene [75, 76].

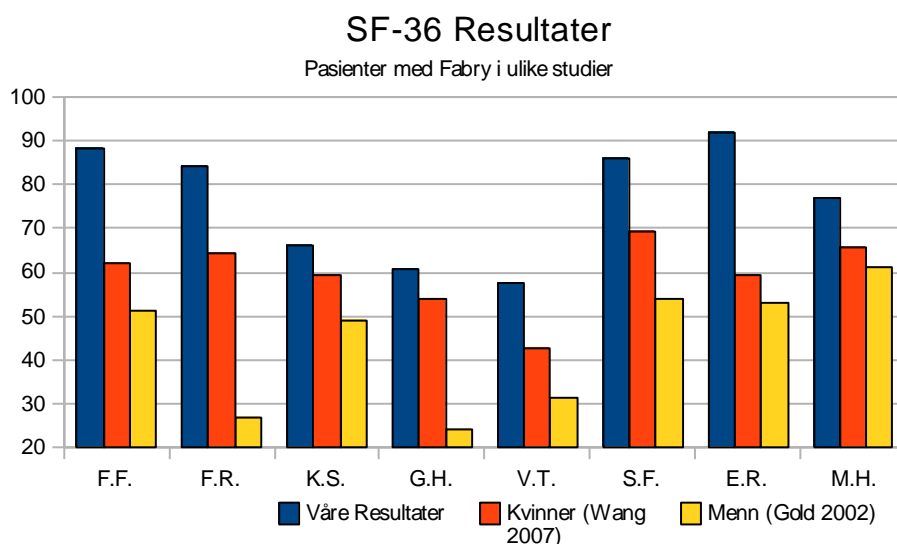
I vårt studie ble cornea verticillata funnet hos 50 % av pasientene (5 av 10). Korneale manifestasjoner er rapportert å forekomme hos over 90% av pasienter med Fabry. Den mest fremtredende av disse er cornea verticillata og forekommer i over 88 % av barn med Fabry sykdom. Sammenlignet med det vi finner i litteraturen, er forekomsten i vårt materiale betydelig lavere.

Benmineralinnholdet hos 60 % (6 av 10) av kvinnene viser lavere verdier enn normalt. D.P. Germain 2005 [48] finner i sine studier assosiasjoner mellom nedsatt bentetthet og Fabrys sykdom. I vår undersøkelse er det hos de eldste pasientene vi finner disse patologiske målingene. Nedsatt benmineralinnhold er normalt også ellers i den friske befolkning. Det anslås at 33 % av kvinner i Norge har osteoporose [85]. Enda flere enn dette vil ha lave verdier som ikke har nådd osteoporotiske nivåer. Hva kan den hyppige forekomsten i vårt materiale skyldes? Som tidligere nevnt er det i andre studier funnet assosiasjoner mellom Fabry og nedsatt benmineralinnhold [48]. Videre vet man at lite fysisk aktivitet øker faren for osteoporose. Det kan tenkes at Fabry pasientene er mindre fysisk aktive på grunn av smerteproblematikk og derfor viser en økt forekomst av benskjørhet. En av pasientene bruker inhalasjonssteroider. Våre resultater viser en så høy forekomst at noe av forklaringen kan skyldes sykdommens patofysiologi. Det bemerkes i tillegg at kun en av pasientene med avvikende benmineralmålinger ikke får ERT. En kvinnene hadde initialt normale benmineralnivåer, men ved ny måling seks måneder etter oppstart av ERT ble det påvist redusert benmineralinnhold til osteopenisk nivå i flere måleområder. Året etter ble det påvist osteopenisk nivå i alle målenivåer. Kan nedsatt benmineralitet være en bivirkning av behandling med ERT?

#### 4.4 SF-36

Hvordan ser våre resultater ut sammenlignet med andres? Har kvinnene med Fabry i våre data nedsatt livskvalitet? Formålet er å vise våre resultaters tendens og prøve å gjøre en sammenligning med andres resultater. Fokuset har vært på å gi et beskrivende blikk på kvinnes helserelaterte livskvalitet. Resultatene i SF-36 delen påvirkes trolig av en rekke forhold. Hvordan en skårer på SF skjemaet påvirkes av mye annet enn symptomer ved Fabry sykdom. Vi har et lite datamateriale, som gjør at enkeltpersoners score kan gi et stort utslag på gjennomsnittet. Vi har ikke gjort tester for å vise en eventuell statistisk signifikant forskjeller på gruppene vi sammenligner.

For domeneene fysisk fungering, fysisk rollefunksjon, sosial funksjon og emosjonell rolle hadde kvinnene i våre resultater relativt høye scorer, mellom 84 og 92 poeng. Dette betyr at de på gruppenivå i stor grad kan utføre fysiske aktiviteter uten begrensninger på grunn av helse og de har få problemer med arbeid eller andre aktiviteter som resultat av fysisk helse. De kan i stor grad utføre normale sosiale aktiviteter uten innvirkning av fysiske eller emosjonelle problemer og de har ikke store problemer med arbeid eller daglige aktiviteter på grunn av emosjonelle problemer.



Figur 4: Sammenligner våre SF-36 resultater med andres SF-36 resultater fra kvinner og menn med Fabry sykdom. F.F.: fysisk funksjon, F.R.: fysisk rollefunksjon, K.S.: kroppslig smerte, G.H.: generell helse, V.T.: vitalitet, S.F.: sosial funksjon, E.R.: emosjonell rollefunksjon, M.H.: mental helse.

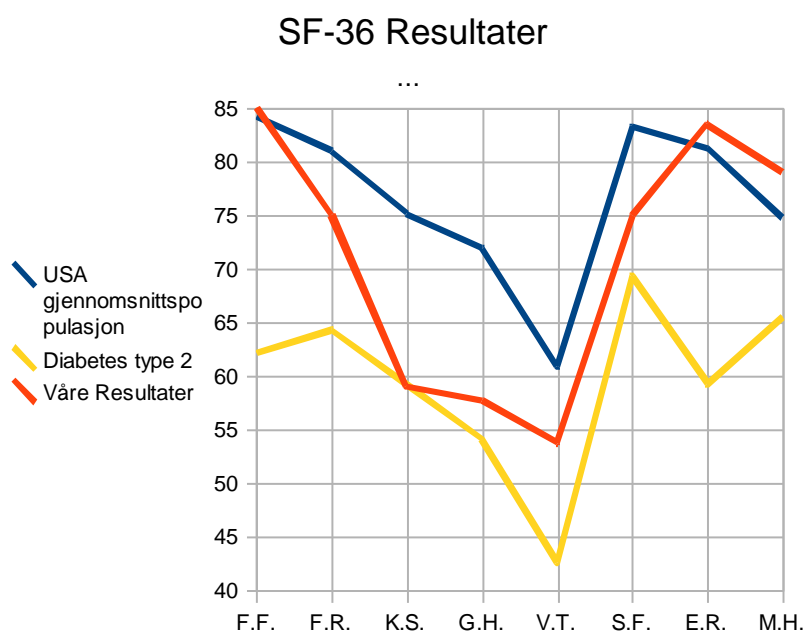
Kvinnene i vår undersøkelse scoret lavest under domenet vitalitet, med gjennomsnitt på 57,5 poeng. Kvinnen som scoret lavest hadde 30 og høyeste score var 70 poeng. I Wangs studie fra 2007 [14] scoret kvinnene også lavt på vitalitet, med 42,6 poeng i gjennomsnitt. Også i andre studier har kvinner med Fabry sykdom scoret betydelig lavt på dette området [53] (figur 4). Kvinnene i vår undersøkelse scoret omtrent det samme som gjennomsnittsbefolkningen i USA under domenet vitalitet [71], men i intervjuene uttrykte kvinnene at tretthet og nedsatt aktivitetsnivå var de mest plagsomme symptomene de hadde.

Sammenlignet med gjennomsnittsbefolkningen i USA scoret kvinnene i vår undersøkelse lavere på kroppslig smerte og generell helse (figur 5). Street et al [53] prøvde i sin studie å kartlegge hvilke symptomer og tegn som hadde innvirkning på helserelatert livskvalitet. De fant at akroparestesier, kvalme/oppkast, diare, nyresvikt og TIA hadde stor innvirkning. Street et al fant at kvalme/oppkast var blant symptomene som hadde størst innvirkning på helserelatert livskvalitet hos deres kvinner. En stor del av kvinnene i vår undersøkelse rapporterte smerter både i ekstremiteter, mage og hode. Det kan virke naturlig at disse symptomene har innvirkning på områder av livskvalitet som går på kroppslig smerte og generell helse.

I våre resultater scoret kvinnene som får ERT mellom 5,5 og 22 poeng høyere enn de som ikke får ERT. Dette gjaldt alle domener bortsett fra mental helse. Tendensen ut fra dette er at kvinnene som får ERT har en generelt bedre helserelatert livskvalitet. Dette kan forklares med at behandling med ERT (alfagalaktose alfa) har vist seg å ha effekt på symptomer som smerter, tretthet, mageproblemer og redusert livskvalitet [7]. Kvinnene som får ERT og generelt scorer høyere, det vil si har en bedre helserelatert livskvalitet, er i gjennomsnitt 23,75 år eldre enn de som ikke får ERT. Kan dette bety at det er en gruppe med yngre kvinner som kunne hatt en bedre helserelatert livskvalitet om de fikk tilbud om behandling med ERT?

Sammenlignet med SF-36 resultatene fra Wang's kohort med 19 kvinner med Fabry i 2007 [14] scorer våre kvinner høyere på alle områder (figur 4). Dette kan tolkes som at kvinnene i vår undersøkelse generelt har en bedre helserelatert livskvalitet. Alle kvinnene i vår undersøkelse har kliniske manifestasjoner på Fabry sykdom, og ut fra dette hadde vi forventet at våre SF-36 resultater skulle være mer sammenfallende med som tidligere har blitt funnet.

Gold fant i sin studie at mennene med Fabry hadde mye lavere scorer enn den generelle populasjonen i USA. Kvinnene i vår studie scorer høyere enn disse mennene med Fabry på alle områder i SF-36 (figur 4). Det kan stemme med at menn i snitt har flere og tidligere symptomer og tegn på Fabry sykdom sammenlignet med kvinner. Dette resultatet var ikke overraskende, men det betyr ikke at kvinnene med Fabry ikke har påvirket livskvalitet.



Figur 5: Våre SF-36 resultater sammenlignet med gjennomsnittsbefolkningen i USA og pasienter med diabetes mellitus type 2. [71]. F.F.: fysisk funksjon, F.R.: fysisk rollefunksjon, K.S.: kroppslig smerte, G.H.: generell helse, V.T.: vitalitet, S.F.: sosial funksjon, E.R.: emosjonell rollefunksjon, M.H.: mental helse.

Våre kvinner scorer lavere enn gjennomsnittsbefolkningen i USA på domeneene fysisk rollefunksjon, kroppslige smerte, generell helse, vitalitet og sosial fungering (figur 5). Uspesifikke tegn ved Fabry sykdom, som fatigue og smerte, er også vanlig i den generelle populasjonen. At kvinnene med Fabry sykdom scorer lavere på de fleste områder innenfor helserelatert livskvalitet, kan tyde på at byrden ved Fabry sykdom kan være viktig selv om det er uspesifikke symptomer som rapporteres [53]. Pasienter med diabetes type 2 scorer lavere enn kvinnene i våre resultater på alle områder bortsett fra kroppslig smerte der de har omtrent samme resultat (figur 5). Kan noe av forklaringen på dette være at pasienter med diabetes mellitus type 2 bruker mer medikamenter og at det er en del komorbiditet forbundet med denne diagnosen?

Det er kjent fra tidligere at voksne med Fabry sykdom har en høyere prevalens av depresjon enn gjennomsnittsbefolkningen [78]. Dette er ofte underdiagnostisert, og en grundig oppfølging og behandling for depresjon kunne bedre livskvaliteten til disse pasientene.

Vi viste resultatene til den eldste og den yngste deltakeren i livskvalitetsundersøkelsen (figur 3). Den eldste kvinnen på 70 år scoret høyere enn kvinnen på 15 år under flere domener. Kvinnen på 70 år har flere organmanifestasjoner og symptomer enn kvinnen på 15. Dette kan sees som et uttrykk for at sykdomsopplevelsen ikke alltid kun er avhengig av sykdomsmanifestasjonene, men at den enkeltes oppfatning av sin tilstand er av betydning. Det har i tidligere livskvalitetsstudier blitt vist at pasienter med Fabry generelt scorer høyere når de er yngre og at en finner lavere gjennomsnittsscorer med økende alder [9].

#### **4.5 ERT**

Halvparten av kvinnene som følges ved Rikshospitalet får behandling med ERT. Våre resultater og annen nyere forskning på kvinner med Fabry viser at kvinner, som menn, utvikler symptomer og alvorlige organmanifestasjoner. Ut fra dette kan en spørre hvorfor det ikke er like retningslinjer for kvinner og menn når det gjelder behandling og oppfølging. Bør flere kvinner få ERT eller få det tidligere før sykdommen manifesterer seg? Hvorfor får de det ikke allerede?

Resultater når det gjelder sikkerhet og effektivitet av ERT kommer fra studier og kliniske forsøk som nesten utelukkende er utført på mannlige pasienter [54]. Det finnes begrenset informasjon om effekt på tegn og symptomer hos kvinner [1]. En undersøkelse med 15 kvinner viste reduksjon av GL3 i plasma og vev, uendret kreatininverdi, bedret livskvalitet og redusert venstre ventrikkel masse etter 41 uker med ERT [8]. Studier av ERT har vist at det bedrer livskvaliteten til pasienter med Fabry sykdom, men disse studiene ble for det meste gjort på menn. Selv om det er lov å bruke ERT på kvinnelige pasienter, har mangelen på bekrefta kliniske fordeler ført til vansker med å få godkjent behandlingen i noen europeiske land [1]. Det finnes en stor studie som konkluderer med god langtidseffekt hos kvinner [80]. Det er likevel lite materiale sammenlignet med hva som foreligger hos menn. Dette reiser spørsmålet om det er spesielle forhold rundt behandling av kvinner som er av betydning, og peker i retning av at det er behov for flere kliniske undersøkelser om ERT og kvinner.

Kvinnene i vår undersøkelse som får ERT forteller om problemer og bekymringer med dette, men

formidler også god effekt og håp om å kunne takle sykdommen sin bedre. Det har hos noen kvinner tatt år mellom diagnosetidspunkt og behandlingsstart. Noen kvinner har trolig ikke hatt nok symptomer eller organmanifestasjoner til å få behandling i følge retningslinjer, men fra det kvinnene forteller kan det også virke som at vanskeligheter i forhold til refusjonsordningen gjør at dette tar mye tid.

Sen diagnostikk og behandling kan også skyldes lite kunnskap om symptomer og tegn ved Fabry sykdom blant helsepersonell, særlig leger i førstelinjetjenesten. Noen kvinner vi snakket med hadde negative erfaringer med hvordan de ble møtt og forstått i forhold til sine symptomer. Dette synet har støtte i Gibas et al sin kvalitative studie i 2008 [73] som fokuserte på at kvinner med Fabry har en «trippel ufordel» i forhold til helsesystemet. Punktene de mente var av betydning for kvinnene med Fabry sykdom var 1) devaluert bærerstatus 2) kjønn 3) sjelden sykdom. De mener det er viktig at helsearbeidere gjør en grundigere undersøkelse av kvinner som kommer til de med en rekke diffuse symptomer. For kvinner med udiagnostisert Fabry kan en grundig undersøkelse føre til at de får medisinsk behandling som er avgjørende for å stoppe utvikling av livstruende komplikasjoner ved sykdommen. Våre resultater støtter opp om dette.

Kvinner blir langt sjeldnere behandlet med ERT enn menn. Wilcox et al fant for eksempel i 2008 [9] at 81,9 % av mennene mot 33,8 % av kvinnene fikk behandling. Den lavere frekvensen av behandling av kvinnene var ikke rettferdiggjort basert på grad av alvorlig organmanifestasjon. Bruk av ERT har blitt anbefalt for alle affiserte voksne menn, og gutter skal behandles dersom de har symptomer. For heterozygote kvinner og jenter er det mindre klare retningslinjer for behandlingen. Retningslinjer for behandlingen av pasienter med Fabry sykdom er basert på forskning som nesten utelukkende hadde med menn i sine undersøkelser [12]. Noen mener kvinner med Fabry bør tilbys ERT dersom de har signifikante kliniske symptomer eller det finnes progressiv organaffeksjon som kroniske akroparestesier uten effekt av konservativ behandling, vedvarende proteinuri, GFR under 80, klinisk signifikant hjerteaffeksjon, en tidligere kardiovaskulær hendelse eller TIA, eller iskemiske forandringer på MR [14, 56]. Andre har anbefalt en mer aggressiv tilnærming og at ERT bør startes hos alle pasienter med Fabry dersom symptomer foreligger [56].

Noen av kvinnene vi snakket med syns det er en belastning å praktisk måtte ordne med behandlingen selv. Kvinnenes opplevelse av dette, sammen med helsevesenets behov for å følge behandlingsrespons, støtter forslag om at det bør legges til rette for poliklinisk behandling.

## **5. Avslutning**

I 1978 ble det av Bird&Lagunoff beskrevet tilfeller der kvinner hadde symptomer på Fabry som menn, men dette fikk ikke mye oppmerksomhet før i 2001 da MacDermot et al presenterte sitt materiale om kvinner og Fabry. I 2009 er det fortsatt store forskjeller i oppfølging og behandling av kvinner og menn med Fabry sykdom.

Alle kvinnene i vår studie hadde symptomer og organmanifestasjoner som kan tilskrives Fabry sykdom. Dette støtter opp om at «bærer»-uttrykket er misvisende, som noen har vist før oss [4, 13, 14]. Kvinnene i vår studie viser store individuelle forskjeller i sykdomsmanifestasjoner. Dette kan delvis skyldes ulik alder. Vår undersøkelse er for liten til å kunne bekrefte eller avkrefte funn i andre studier, men viser tendenser som vi finner støtte i hva som tidligere har blitt vist. Selv om det ikke kommer like tydelig frem som i andres studier, tyder våre resultater på at sykdommen virker inn på helserelatert livskvalitet.

Ut fra resultatene i vår undersøkelse og det som har blitt vist tidligere ser det ut til at kvinner har positive effekter av behandling med ERT. Ut fra dette kan det stilles spørsmål om hvorfor bare halvparten av kvinnene med Fabry i Helse SørØst får ERT.

For at flere kvinner med Fabry sykdom skal kunne diagnostiseres og eventuelt få tilbud om oppfølging og behandling, er det behov for mer kunnskap blant helsepersonell om symptomer, diagnostikk og behandling ved Fabry sykdom.

## **Om oppgaven**

Takk til:

Pasientene

Emilia Kerty, Nevrologisk avdeling, Rikshospitalet

Trond Jenssen, Medisinsk avdeling, Nyreseksjonen, Rikshospitalet

Birgitte Bjerkely, Senter for sjeldne diagnoser, Rikshospitalet

Arvid Heiberg, Medisinsk genetisk avdeling, Rikshospitalet

Nevrologisk sengepost - Sekretærer Mette og Beate, Nevrologisk avdeling, Rikshospitalet



## Litteraturhenvisninger

1. P.B. Deegan, A.F. Baehner, M-A. Barba Romero, D. A. Hughes, C. Kampmann, M. Beck, European FOS-Investigators: Natural history of Fabry disease in females in the Fabry Outcome Survey. *J Med Genet* 2006; 43, 347-352.
2. S. Gupta, M. Ries, S. Kotsopoulos, R. Schiffmann: The relationship of vascular glycolipids storage to clinical manifestations of Fabry disease: a cross-sectional study of a large cohort of clinically affected heterozygous women. *Medicine* 2005, 84: 261-268.
3. A. Mehta, R. Ricci, U. Widmer, F. Dehout, et al: Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest* 2004, 34: 236-242.
4. K.D. MacDermot, A. Holmes, A.H. Miners: Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 60 obligate female carriers. *J. Med Genet* 2001, 38: 769-807.
5. C. Kampmann, F. Baehner, C. Whybra, C. Martin, et al: Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease in heterozygous females. *J Am Coll Cardiol* 2002, 40: 1668-1674.
6. P.J. Meikle, J.J. Hopwood, A.E. Clague, W.F. Carey: Prevalence of lysosomal storage disorders. *J Am Med Assoc* 1999, 281: 249-54.
7. G. Houge, A. J. Skarbøvik: Fabrys sykdom – en diagnostisk og terapeutisk utfordring. *Tidsskr Nor ægeforen* 2005, 8, 125: 1004-6.
8. Y.A. Zarate, R.J. Hopkin: Fabry's disease. *Lancet* 2008: vol 372, 1427-35.
9. W.R. Wilcox, J.P. Oliveira, R.J. Hopkin, A. Ortiz, M. Banikazemi, U. Feldt-Rasmussen, K. Sims, S. Waldek, G.M. Pastores, P. Lee, C.M. Eng, L. Marodi, K. E. Stanford, F. Breunig, C. Wanner, D.G. Warnock, R. M. Lemay, D. P. Germain: Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: Lessons from the Fabry Registry. *Molecular Genetics and Metabolism* 2008, 93: 112-128.
10. E. Schaefer, A. Mehta, A. Gal: Genotype and phenotype in Fabry disease: analysis of the Fabry Outcome Survey. *Acta Paedr Suppl* 2005, 94: 87-92.
11. J.T. Clarke: Narrative review: Fabry disease. *Ann Intern Med* 2007, 146: 425-33.
12. R.J. Desnick, Y.A. Ioannou, C.M. Eng:  $\alpha$ -Galactosidase A deficiency: Fabry disease. In: C.R. Scriver, A.L. Beaudet, W.S. Sly, D. Valle (eds): *The metabolic and molecular basis of inherited disease*. 8<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill, 2001: 3733-74.
13. C. Whybra, C. Kampmann, I. Willers, J. Davies, B. Winchester, J. Kriegsmann, K. Brül, A.

- Gal, S. Bunge, M. Beck: Anderson-Fabry disease: Clinical manifestations of disease in female heterozygotes. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2001, 24: 715-724.
14. R.Y. Wang, A. Leslis, J. Mirocha, W.R. Wilcox: Heterozygous Fabry women are not just carriers, but have a significant burden of disease and impaired quality of life. *Genetics in Medicine.* 2007, 9, 1: 34-45.
  15. R.J. Hopkin, J. Bissler, G.A. Grabowski: Comparative evaluation of alpha-galactosidase: a infusions for treatment of Fabry disease. *Genet Med* 2003, 5: 144-53.
  16. M.F. Lyon: X-chromosome inactivation. *Curr Biol.* 1999, 9: R235-7.
  17. E.M. Maier, S. Osterrieder, C. Whybra, et al: Disease manifestations and X inactivation in heterozygous females with Fabry disease. *Acta Paediatr Suppl* 2006, 95: 30-38.
  18. A. Morrone, C. Cavicci, T. Bardelli, et al: Fabry disease: molecular studies in Italian Patients and X inactivation analysis in manifesting carriers. *J Med Genet* 2003, 40: e103.
  19. P. Mitsias, S.R. Levine: Cerebrovascular complications of Fabry's Disease. *Ann Neurol* 1996, 40: 8-17.
  20. M. Low, K. Nicholls, N. Tubridy, et al.: Neurology of Fabry disease. *Intern Med J* 2007, 37: 436-447.
  21. A. Fellgiebel, M.J. Muller, L. Ginsberg: CNS manifestations of Fabry's disease. *Lancet Neurol* 2006, 5: 791-95.
  22. L. Ginsberg, R. Manara, A.R. Valentine, B. Kendall, A.P. Burlina: Magnetic resonance imaging changes in Fabry disease. *Acta Paediatr Suppl* 2006, 95: 57-62.
  23. N. Sadick, L. Thomas: Cardiovascular manifestations in Fabry disease: a clinical and echocardiographic study. *Heart Lung Circ* 2007, 16: 200-06.
  24. Y. Seino, H. Takahashi, H. Fukumoto, K. Utsumi, Y. Hirai: Cardiovascular manifestations of Fabry disease and the novel therapeutic strategies. *J Nippon Med Sch* 2005, 72: 254-61.
  25. A. Linhart, C. Kampmann, J.L. Zamorano, et al.: Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease: results from the international Fabry Outcome Survey. *Eur Heart J* 2007, 28: 1228-35.
  26. F. Breunig, F. Wiedemann, J. Strotmann, A. Knoll, C. Wanner: Clinical benefit of enzyme replacement therapy in Fabry disease. *Kidney Int.* 2006, 69: 1216-21.
  27. A. Schwarting, F. Dehout, S. Feriozzi, M. Beck, A. Mehta, G. Sunder-Plassmann: Enzyme replacement therapy and renal function in 201 patients with Fabry disease. *Clin Nephrol* 2006, 66: 7-84.
  28. R. Beck, U. Ricci, F. Widmer, F. Dehout, et al: Fabry disease: overall effects of agalsidase
-

- alfa treatment. *Eur J Clin Invest* 2004, 34: 838-44.
29. R. Schiffmann, H. Askari, M. Timmons, et al: Weekly enzyme replacement therapy may slow decline of renal function in patients with Fabry disease who are on long-term biweekly dosing. *J. Am. Soc Nephrol* 2007, 18: 1576-83.
  30. M. Banikazemi, J. Bultas, S. Waldek, et al: Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: a randomised trial. *Ann Intern Med* 2007, 146: 77-86.
  31. R. Schiffmann: Enzyme replacement therapy in Fabry disease: the essence is in the kidney. *Ann Intern Med* 2007, 146: 142-44.
  32. N.A. Boon, N.R. Colledge, B.R. Walker, J.A.A. Hunter, eds: *Davidson's Principles & Practice of Medicine*. ISBN-13: 978-0-443-10057-4, Elsevier Limited 2006.
  33. K.F. Gold, G.M. Pastores, M.F. Bottemann, J.M. Yeh, S. Sweeny, W. Aliski, C.L. Pashos: Quality of life of patients with Fabry disease. *Quality of Life Research* 2002, 11: 317-327.
  34. R. Schiffmann, L.J. Scott: Pathophysiology and assessment of neuropathic pain in Fabry disease. *Acta Paediatr Suppl* 2002, 91: 48-52.
  35. R.J. Desnick, R.O. Brady: Fabry disease in childhood. *J Pediatr* 2004, 144: S20-26.
  36. O. Lidove, U Ramaswami, R. Jaussaud, F. Barbey, T. Maisonobe, C. Caillaud, M. Beck, G. Sunder-Plassmann, A. Linhart, A. Mehta: Hyperhidrosis: a new and often early symptom in Fabry disease. International experience and data from the Fabry Outcome Survey. *Int J Clin Pract* 2006, 60: 1053-1059.
  37. M. Larralde, P. Boggio, H. Armatino, N. Chamolex: Fabry Disease: a study of 6 hemizygote men and 5 heterozygote women with emphasis on dermatologic manifestations. *Arch Dermatol* 2004, 140: 1440-1446.
  38. C.H. Orteu, T. Jansen, O. Lidove et al: FOS Investigators. Fabry disease and the skin: data from FOS; the Fabry Outcome Survey. *Br J Dermatol* 2007, 157: 331-37.
  39. T.T. Nguyen, T. Gin, K. Nicholls, M. Low, J. Galanos, A. Ceawford: Ophthalmological manifestations of Fabry disease: a survey of patients at the Royal Melbourne Fabry Disease Treatment Centre. *Clin Experiment Ophthalmol* 2005, 33: 164-68.
  40. A. Sodi, A.S. Ioannidis, A. Mehta, C. Davey, M. Beck, S. Pitz et al: Ocular manifestations of Fabry's disease: data from the Fabry Outcome Survey. *Br. J. Ophthalmol* 2007, 91: 210-214.
  41. K. Utsumi, N. Yamamoto, R. Kase, et al: High incidence of thrombosis in Fabry's disease. *Intern Med* 1997, 36: 327-29.
  42. D.P. Germain, P. Avan, A. Chassaing, P. Bonfils: Patients affected with Fabry disease have an increased incidence of progressive hearing loss and sudden deafness: an investigation of

- twenty-two hemizygous male patients. *BMC Med Genet* 2002, 3: 10-20.
43. B. Sergi, G. Conti: Hearing loss in a family affected by Fabry disease. *J Inherit Metab Dis* 2007, 30: 370-374.
  44. U. Ramaswami, C. Whybra, R. Parini, et al: Clinical manifestations of Fabry disease in children: data from the Fabry Outcome Survey. *Acta Paediatr* 2006, 95: 86-92.
  45. M. Ries, U. Ramaswami R. Parini, et al.: The early clinical phenotype of Fabry disease: a study on 35 European children and adolescents. *Eur J Pediatr* 2003, 162: 767-72.
  46. B. Hoffmann, M. Schwartz, A. Mehta, S. Keshav: Gastrointestinal symptoms in 342 patients with Fabry disease: prevalence and response to enzyme replacement therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007, 5: 1447-53.
  47. M. Banikazemi, T. Ullmann, R.J. Desnick: Gastrointestinal manifestations of Fabry disease: clinical response to enzyme replacement therapy. *Mol Genet Metab* 2005, 85: 255-9.
  48. D.P. Germain, K. Benistan, P. Boutouruyrie, C. Mutschler: Osteopenia and osteoporosis: previously unrecognized manifestations of Fabry disease. *Clin Genet* 2005, 68: 93-95.
  49. P. Mitsias, N.I.H. Papamitsakis, S.R. Levine: Cerebrovascular complications of Fabry's disease. *Uncommon causes of Stroke*, Cambridge University Press 2001, ed. J. Bogousslavsky, L.R. Caplan, 35: 272-277.
  50. O. Lidove, D. Joly, F. Barbey, et al: Clinical results of enzyme replacement therapy in Fabry disease: a comprehensive review of literature. *Int J Clin Pract* 2007, 61: 293-302.
  51. A.H. Miners, A. Holmes, L. Sherr, C. Jenkinson, et al: Assessment of health-related quality-of-life in males with Anderson-Fabry Disease before therapeutic intervention. *Qual Life Res* 2002, 11: 127-33.
  52. M. Ries, S. Gupta, D.F. Moore, et al: Pediatric Fabry disease. *Pediatrics* 2005, 115:e344-55.
  53. N.J. Street, M.S. Yi, L.A. Bailey, R.J. Hopkin: Comparison of health-related quality of life between heterozygous women with Fabry disease, a health control population, and patients with other chronic disease. *Genetics in Medicine* 2006, vol B, nr. 6.
  54. C.M. Eng, M. Banikazemi, R.E. Gordon, et al: A phase ½ clinical trial of enzyme replacement in Fabry disease: pharmacokinetic, substrate clearance and safety studies. *Am J Hum Genet* 2001, 68: 711-722.
  55. G.E. Linthorst, C.E. Hollak, W.E. Donker-Koopman, A. Strijland, J.M. Aerts: Enzyme Therapy for Fabry disease: neutralizing antibodies toward agalsidase alpha and beta. *Kidney Int* 2004, 66: 1589-95.
  56. C.M. Eng, D.P. Germain, M. Banikazemi, D.G. Warnock, C. Wanner, R.J. Hopkin, J. Bultas,
-

- P. Lee, K. Sims, S.E. Brodi, G.M. Pastores, J.M. Strotmann, W.R. Wilcox: Fabry disease: guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement. *Genet. Med*, 2006, 8: 539-548.
57. A.C. Vedder, G.E. Linthorst, G. Houge, et al: Treatment of Fabry disease: outcome of a comparative trial with agalsidase alfa or beta at a dose of 0,2 mg/kg. *PloS ONE* 2007, 2: e598.
  58. H. Sakuraba, M. Murata-Osawa, I Kawashima, et al: Comparison of the effects of agalsidase beta on cultured human Fabry fibroblasts and Fabry mice. *J Hum Genet* 2006, 51: 180-88.
  59. R.J. Kallikokski, I. Kantola, K.K. Kallikokski, et al: The effect of 12-month enzyme replacement therapy on myocardial perfusion in patients with Fabry disease. *J Inherit Metab Dis* 2006, 29: 112-18.
  60. C.M. Eng, N. Guffon, W. R. Wilcox, et al: Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A-replacement therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med* 2001, 345: 9-16.
  61. R. Schiffmann, J.B. Kopp, H.A. Austin 3<sup>rd</sup>, S. Sabnis, et al: Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001, 285: 2743-2749.
  62. W.R Wilcox, N. Banikazemi, N. Guffon, S. Waldek, et al: Long-term safety and efficacy of enzyme replacement therapy for Fabry disease. *Am J Hum Genet* 2004, 75: 65-74.
  63. F. Dehout, D. Roland, S. Treille de Granseigne, B. Guillaume, et al: Relief of gastrointestinal symptoms under enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease. *J Inherit Metab Dis* 2004, 27: 499-505.
  64. G. Bierer, D. Balfe, W.R. Wilcox, Z. Mosenifar: Improvement in serial cardiopulmonary exercise testing post enzyme replacement therapy in Fabry disease. *J Inherit Metab Dis* 2006, 29: 572-579.
  65. M. Banikazemi, J. Bultas, S. Waldek, W.R. Wilcox, et al: Placebo-controlled fase 4 trial of agalsidase beta replacement therapy in Fabry disease demonstrates clinical benefit and the importance of early treatment. *Ann Intern Med* 2006.
  66. R. Schiffmann, M.K. Floeter, J.M. Dambrosia, et al: Enzyme replacement therapy improves peripheral nerve and sweat function in Fabry disease. *Muscle Nerve* 2003, 28: 703-10.
  67. U. Ramaswami, S. Wendt, G. Pintos-Morell, et al: Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in children with Fabry disease. *Acta Paediatr* 2007, 96: 122-27.
  68. L. Spinelli, A. Pisani, M. Sabbatini, et al: Enzyme replacement therapy with agalsidase beta improves cardiac involvement in Fabry's disease. *Clin Genet* 2004, 66: 158-65.

69. N. Guffon, A. Fouilhoux: Clinical benefit in Fabry patients given enzyme replacement therapy: a case series. *J Inherit Metab Dis* 2004, 27: 221-27.
70. W. Kim, R.E. Pyeritz, B.A. Bernhardt, M. Casey, H.I. Litt: Pulmonary manifestations of Fabry disease and positive response to enzyme replacement therapy. *Am J Med Genet A* 2007, 143: 377-81.
71. J. E. Ware, Jr, M. Kossinski, B. Gandek: SF-36® Health Survey: Manual & Interpretation Guide. R.I. Lincoln: QualityMetric Incorporated, 1993, 2000.
72. P. Martinez, M. Aggio, P. Rozenfeldt: High incidence of autoantibodies in Fabry disease patients. *J Inherit Metab Dis* 2007, 30: 365-369.
73. A. Gibas, R. Klatt, J. Johnson, J.T.R. Clarke, J. Katz: Disease Rarity, Carrier Status, and Gender: A Triple Disadvantage for Women with Fabry Disease. *J Genet Counsel* 2008, 17: 528-537.
75. S. Nakao, T. Takenaka, M. Maeda, et al: An atypical variant of Fabry's disease in men with left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1995, 333: 288-293.
76. S. Nakao, C. Kodama, T. Takenaka, et al: Fabry disease: detection of undiagnosed hemodialysis patients and identification of a «renal variant» phenotype. *Kidney Int* 2003, 64: 801-807.
77. A.L. Cole, P.J. Lee, D.A. Hughes, P.B. Deegan, S. Waldek, R.H. Lachmann: Depression in adults with Fabry disease: A common and under-diagnosed problem. *J Inherit Metab Dis* 2007, 30: 943-951.
78. S. Hegemann, D. Hajioff, G. Conti, et al: Hearing loss in Fabry disease: Data from the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest* 2006, 36: 654-62.
79. R. Slater, M. Terry: Tinnitus: A Guide to Sufferers and Professionals. Kent: Crool Hels Limited, 1987.
80. C. Whybra, E. Miebach, E. Mengel, A. Gal, K. Baron, M. Beck, C. Kampmann: A 4-year study of the efficacy and tolerability of enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in 36 women with Fabry disease. *Genetics in Medicine* 2009, 11: 441-448.
81. A. Ortiz, J.P. Oliveira, S. Waldek, D.G. Warnock, B. Cianciaruso, C. Wanner on behalf of the Fabry Registry: Nephropathy in males and females with Fabry disease: cross sectional description of patients before treatment with enzyme replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2008, 23: 1600-1607. 81.
82. L.H. Castro, M.L. Monteiro, E.R. Barbosa, et al: Fabry's disease in a female carrier with bilateral thalamic infarcts: a case report and a family study. *Rev Paul Med* 1994, 112(4):

649-653.

83. [www.fabry.no](http://www.fabry.no)

84. [http://www.sus.no/upload/NKB/Kartleggingsskjema/SF36\\_Sp\\_C3\\_B8rreskjema\\_om\\_helse\\_1\\_.pdf](http://www.sus.no/upload/NKB/Kartleggingsskjema/SF36_Sp_C3_B8rreskjema_om_helse_1_.pdf)

85. [www.ssb.no](http://www.ssb.no)

86. J.H. Loge, S. Kaasa, M.J. Hjermstad, T.K. Kvien: Translation and performance of the Norwegian SF-36 Health Survey in patients with rheumatoid arthritis. I. Data quality, scaling assumptions, reliability, and construct validity. J Clin Epidemiol. 1998, Nov, 51(11): 1069-76.

87. F. Weidemann, M. Niemann, F. Breunig, S. Herrmann, M. Beer, S. Stork, W. Voelker, G. Ertl, C. Wanner, J. Strotmann: Long term effects of enzyme replacement therapy on Fabry cardiomyopathy: Evidence for a better outcome with early treatment. Circulation 2009, 119: 524-529.

88. dr. Trond Jenssen, personlig meddelelse.